Versuche zur Aufklärung der Isomerie bei dem i-Corydalin (135°) (Anwendung der Grignard'schen Reaktion auf Berberin und Verwandte)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

der hohen

philosophischen Fakultät der Kgl. Universität Breslau

eingereicht

und mit ihrer Genehmigung veröffentlicht

von

Ernst Steinbrecher

Montag, den 10. August 1908, Vormittags 11½ Uhr

im Musiksaal

Vortrag:

„Ueber Cocain-Ersatzmittel"

und

Promotion

ACAD. MED. BAT. BIBL.

Breslau
Buchdruckerei H. Fleischmann
1908

Gedruckt mit Genehmigung der hohen philosophischen Fakultät der Königl. Universität Breslau.

Referent: Professor Dr. **J. Gadamer**.

Das mündliche Examen hat stattgefunden am 15. Juli 1908.

Meinen lieben Eltern

und

meinem lieben Onkel Gustav Steinbrecher

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548214_0118

Vorliegende Arbeit wurde im pharmazeutischen Institut der Universität Breslau in der Zeit vom Wintersemester 1906 bis Wintersemester 1908 ausgeführt.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer Herrn

Prof. Dr. J. Gadamer

für das rege Interesse und die liebenswürdige Unterstützung, welche er meinen Untersuchungen stets angedeihen liess, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Die häufige Anwendung der Grignard'schen Reaktion in vorliegender Arbeit, sowie die grosse Bedeutung, welche die magnesiumorganischen Verbindungen in verhältnismässig kurzer Zeit erreicht haben, lässt es geboten erscheinen, einen kurzen Ueberblick über die Entwicklung und das Wesen derselben zu geben.

Nachdem lange Zeit hindurch in der synthetischen Chemie die Alkylverbindungen des Zinks und Quecksilbers, sowie die Natrium- und Kupferverbindungen der Acetylene verwendet waren, zeigte Grignard[1]), dass Magnesium und zahlreiche organische Haloidverbindungen bei Gegenwart von trocknem Aether mit einander reagieren und ätherlösliche Verbindungen von der allgemeinen Formel R·Mg·Halog. eingehen, nach der Gleichung:

$$\text{R. Halog.} + \text{Mg} = \text{Mg}\begin{cases}\text{Halog.}\\ \text{R}\end{cases}$$

während Zink auf RJ einwirkt im Sinne der Gleichung:

$$2\text{Zn} + 2\text{JR} = \text{ZnJ}^2 + \text{ZnR}^2.$$

Zu seiner Annahme hielt sich Grignard[2]) aus folgenden Gründen für berechtigt:

Die neuentstandenen Organomagnesiumverbindungen sind fest und nicht an der Luft entflammbar, sie bilden sich, ohne dass Magnesiumbromid oder -jodid entsteht, und geben mit Aldehyden und Ketonen Verbindungen, welche das gesamte Halogen enthalten.

---

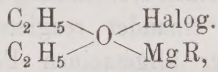
[1]) Grign. Compt. rend. 130, 1322 [1900].

[2]) C. r. d. l'Acad. des sciences 132, 558—61. C. 1901, I 820.

Während Grignard also zunächst den Aether nur als Lösungsmittel ansah, eine Annahme, von der er allerdings später selbst wieder abging[1]) — so zeigten die weiteren Forschungen von E. E. Blaise[2]), dass der Aether direkt eine chemische Rolle spielt, und zwar mit folgender Begründung:

Wird das aus C_2H_5J und Magnesium erhaltene Reaktionsprodukt im Vakuum unter Einleiten eines trocknen Wasserstoffstromes destilliert, so erhält man als Rückstand eine Verbindung von der Zusammensetzung $C_2H_5MgJ(C^2H^5)^2O$, also gleichsam Moleküle der magnesiumornanischen Verbindungen mit Krystalläther. Das gebundene Molekül Aether wird erst bei 100—125° im Vakuum teilweise abgespalten, es gelingt aber nicht, die letzten Spuren auszutreiben.

Auf Grund dieser eigenartigen Beständigkeit fassten Baeyer und Villiger[3]) im Anschluss an ihre Untersuchungen über die Vierwertigkeit des Sauerstoffs die magnesiumorganischen Verbindungenals Oxoniumverbindungen auf, unter Aufstellung der Formel:



da nach ihrer Auffassung diese Substanz ganz den additionellen Verbindungen des Aethers mit negativen Metallchloriden entsprach.

Die bis dahin von sämtlichen Forschern beobachtete Tatsache, dass die Grignard-Reaktion bei Gegenwart von Aether sehr leicht verläuft, dagegen in vielen anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln, wie z. B. Benzol, Benzin, Petroläther u. s. w. unter gewöhnlichen Bedingungen nicht stattfindet, veranlasste Tschelinzeff zu eingehenderem Studium über diesen Punkt.

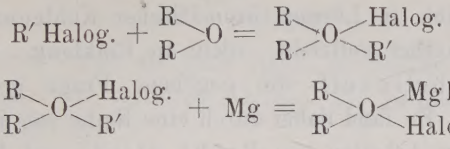
---

[1]) Thèses sur les combinaisons organomagn. mixtes et leurs applications à des synthèses (L'Univers. de Lyon) 1901.

[2]) C. 1901 I, 1000; Compt. rend. **130**, 1322.

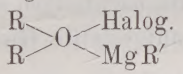
[3]) Ber. **35**, 1902; C. 1902 I, 997.

Nach seiner Ansicht[1]) besteht die Rolle des Aethers darin, dass er die Festigkeit der Bindung zwischen Alkyl und Halogen lockert, also dissoziierende Wirkung ausübt. Danach kann man die Reaktion in zwei Phasen zerlegen:



Dass die einfachen Aether dissoziierend auf anorganische Haloidverbindungen des Typus X Halog. wirken und als Resultat neue Komplexkörper mit diesen Verbindungen entstehen können, beweisen die Arbeiten von Kablukoff[2]) über die elektrolytische Leitfähigkeit von Salzsäure in Aether, so wie weiter die Arbeiten von Friedel[3]), Archibald und Mc. Intosh[4]) über die Darstellung dieser Doppelverbindung.

Da diese Tatsachen gewissermassen als Belag für die Annahme der Verbindungen



dienen konnten, so schien die Rolle des Aethers in dieser Reaktion eine vollständige und erschöpfende Erklärung gefunden zu haben.

Tschelinzeff[5]) jedoch nahm weiter an, dass der Aether vielleicht nur für den ersten Teil der Reaktion als „Dissoziator“ erforderlich sei und versuchte diese Reaktion in einem inerten Lösungsmittel, Benzol, in Gegenwart einer geringen Menge Aether zu erzielen, was auch in der Tat gelang. Die erhaltenen Verbindungen fallen dabei als weisse Masse aus, ohne Krystalläther, jedoch mit allen Eigenschaften der gewöhnlichen Organomagnesiumverbindungen. Auf Grund seiner Versuche zog Tschelinzeff die Schluss-

---

[1]) C. 1905 I, 146; Ber. **37**, IV 4534.
[2]) Zeitschrift für phys. Chemie **4**, 429. 1889.
[3]) Bull. soc. chim. Paris [2] **24**, 166, 241.
[4]) Proced. chem. Soc. **20**, 139. ibid. chem. soc. London **85**, 819.
[5]) Ber. **37**, IV 4535.

folgerung, dass dem Aether in der Grignardschen Reaktion die Rolle eines Katalysators zukommt. Hiermit standen jedoch die Angaben von Brühl und Oerdt[1]), sowie auch Malgrem[2]), dass die Bildung magnesiumorganischer Verbindungen sich in Lösung aromatischer Kohlenwasserstoffe sogar ohne Aether vollzieht, nicht in Einklang. Dies veranlasste Tschelinzeff, die gegebene Frage genauer zu untersuchen. Er fand dabei durch eine Reihe von Versuchen, dass bei den Arbeiten von Brühl, Oerdt und Malgrem lediglich die hohe Temperatur das treibende Agens für die Bildung magnesiumorganischer Verbindungen gewesen war. Die erhaltenen Resultate bestätigten ihn noch mehr in seiner Annahme, dass die Grignardsche Reaktion eine typisch katalytische ist; sie verläuft ohne fremde Einwirkung blos bei sehr hoher Temperatur, allerdings ist der Verlauf bei gewöhnlicher Temperatur bei Zusatz von Aether ein wesentlich besserer.

Auf Grund seiner Beobachtungen änderte Tschelinzeff die von ihm zuerst aufgestellte Gleichung in folgendem Sinne um:

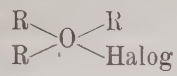
$$\text{I.}\quad \text{RHalog} + \text{R}_2\text{O} = \text{R}_2\text{O}\begin{matrix}\nearrow \text{R} \\ \searrow \text{Halog.}\end{matrix}$$

$$\text{II.}\quad \text{R}_2\text{O}\begin{matrix}\nearrow \text{R} \\ \searrow \text{Halog.}\end{matrix} + \text{Mg} = \text{RMgHalog} + \text{R}_2\text{O}$$

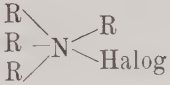
Tschelinzeffs Bestreben ging nunmehr darauf, den Aether durch einen anderen Katalysator zu ersetzen. Auf Grund von Erörterungen über die Analogie zwischen den organischen Stauerstoff- und Stickstoffverbindungen[3]) kam er zu dem Schluss, dass der Aether sich durch tertiäre Amine ersetzen lassen müsse, und es gelang ihm, experimentell für die Richtigkeit seiner Annahme den Beweis zu bringen. Er kam bei seinen Versuchen zu so überraschenden

[1]) Ber. **36**, 668 u. 4272, **37**, 746.
[2]) Ber. **36**, 2608 [1903].
[3]) Ber. d chem. Ges. **37**, II 2081.

Resultaten, dass er dieses Verfahren als neue Darstellungsmethode bezeichnete [1]). Wenn bei Anwendung von Aether die Verbindungen



vielleicht noch nicht als ganz sicher erscheinen könnten, so ist im Falle von tertiären Aminen die Bildung von analogen Verbindungen



nach seiner Ansicht ausser jedem Zweifel. Bei den Aminen ist die Fähigkeit des Stickstoffatoms dissoziierend auf die Haloidverbindungen einzuwirken, klar ausgedrückt. Diese magnesiumorganischen Verbindungen vom Ammoniumtypus, welche man durch Reaktion von Haloidverbindungen in Lösung reiner tertiärer Amine auf Magnesium erhält, bilden den Aetherarten analoge Komplexverbindungen, von denen die einen flüssig, die anderen krystallinisch sind.

Fernere Versuche von Tschelinzeff zeigten dann schliesslich noch, dass die Reaktion in allen inerten Lösungsmitteln vor sich geht, wenn man zur Lösung des Halogenalkyls in diesen Lösungsmitteln mit Magnesium nur einige Tropfen eines tertiären Amines hinzufügt. Die sich hierbei bildenden magnesiumorganischen Verbindungen fallen in Form weisser Flocken aus, deren Zusammensetzung der Formel RMgHalog. entspricht. Diese Verbindungen bezeichnete Tschelinzeff mit dem Namen „individuelle organische Magnesiumverbindungen."

Er prüfte sodann das Verhalten der letzteren Verbindungen gegenüber Aether [2]), es erwies sich, dass beim Zusammenbringen der beiden Körper schon unter gewöhnlichen Bedingungen eine lebhafte Reaktion eintritt, wodurch die individuellen halogenierten magnesiumorganischen Ver-

[1]) Ber. d. chem. Ges, **37**, IV 4538.

[2]) Ber. 38, 3, 3664.

bindungen sich in Verbindungen umwandeln, welche sowohl ihren Bestandteilen, wie auch allen ihren Eigenschaften nach mit den Grignardschen Aetherkomplexen vollkommen identisch sind. Tschelinzeff mass dieWärme, welche bei der Umwandlung individueller magnesiumorganischer Verbindungen in ihre Aetherverbindungen abgegeben wird, und bezeichnete sie als „Bildungswärme der Grignard-Baeyerschen Oxoniumbasen aus ihren Komponenten."

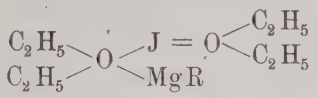
Er gelangt also auf die soeben besprochene Weise synthetisch zu denselben Aetherkomplexen, welche Grignard und Blaise[1]) durch Destillation im Vakuum unter Zuleiten eines Wasserstoffstromes zu isolieren sich bemüht hatten. Die bedeutende Energieausscheidung, welche beim Zusammenbringen der individuellen Organomagnesiumverbindungen mit Aether stattfindet, kann nach Tschelinzeffs Ansicht mit als gewichtiger Grund angesehen werden, warum die umgekehrte Reaktion, das Entfernen des Aethers aus diesen Aetherkomplexen ohne die gleichzeitige Zerstörung der magnesiumorganischen Verbindung durch zu hohe Temperatur nicht möglich ist.

Die Untersuchungen verschiedener Forscher an deren Spitze wiederum Tschelinzeff steht, erstrecken sich auf die Aufklärung der Strukturformel betreffender Aetherkomplexe, bis jetzt ist aber noch kein feststehendes, endgültiges Resultat bekannt.

Grignard und Blaise[2]) stellten aus der Analyse nur die Zusammensetzung $R_2ORMgHalog$ fest, während Baeyer und Villiger, wie anfangs erwähnt, die Verbindungen als Oxoniumverbindungen ansprachen. Tschelinzeff schliesst sich im wesentlichen dieser Anschauung an, nur fand er bei seinen darüber angestellten Versuchen[3]), die in der Hauptsache auf thermochemischem Gebiete liegen, dass man bei der Darstellung der magnesiumorganischen Verbindungen

[1]) loc. citat.
[2]) „ „
[3]) Ber. 39, 1, 774.

nach Grignard gewöhnlich Aetherkomplexe nicht mit einem, sondern mit zwei Molekülen Aether vor sich hat, indem hierbei das Halogenatom dreiwertig auftritt.

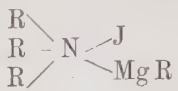


Anregung zu dieser Annahme gab ihm das Verhalten anorganischer Magnesiumverbindungen, speziell des Jods, gegenüber Aether. Es war ihm gelungen festzustellen, dass Magnesiumjodid unter gewöhnlichen Umständen und bei einem Ueberschüss an Aether einen an Aether zweimal reicheren Komplex von der Zusammensetzung:

$$MgJ_2\,4(C_2H_5)_2O$$

liefert. Er übertrug diese Verhältnisse auf die organischen Magnesiumverbindungen und fand die angenommene Analogie durch das Experiment bestätigt. Tschelinzeff bezeichnet die Aetherkomplexe vom Oxoniumtypus mit „Aetherate". Zu Gunsten der Oxoniumtheorie spricht nach seiner Ansicht die Analogie der Aetherate mit den von ihm erhaltenen Verbindungen vom Ammoniumtypus.

Aminkomplexe dieser Art erhielt er ähnlich den Aetherkomplexen durch einfache Einwirkung der tertiären Amine auf individuelle magnesiumorganische Verbindungen. Die bei dieser Operation entstehende Wärme bezeichnet Tschelinzeff als „Bildungswärme der Magnesium-Ammoniumverbindungen aus ihren nächsten Komponenten." Die von ihm „Aminate" genannten Aminkomplexe bilden ihrem Aeusseren nach ebenfalls lockere, weisse Körper, ihrem chemischen Verhalten nach sind sie den Aetherkomplexen analog. es kommt ihnen die Struktur:



zu.

Im Gegensatz zu den Aetherarten enthalten die Aminate nur ein Molekül tertiäres Amin, doch können sie noch

Aether addieren und gemischte „Amin - Aetherkomplexe“ bilden[1]):

$$R\,Mg\,Halog.\,R_3N.\,R_2O.$$

Auf Grund dieser Tatsache schliesst Tschelinzeff, dass in dem Molekül einer individuellen magnesiumorganischen Verbindung zwei ganz verschiedene Stellen existieren, von denen nur die eine durch ein einfaches tertiäres Amin substituiert zu werden befähigt ist, welche aber bei Einwirkung von Aether durch zwei Aethermoleküle besetzt werden.

Schliesslich hat Tschelinzeff noch gefunden, dass ein gegenseitiges Verdrängen der Amine durch Aether und der Aether durch Amine stattfinden kann.

Soweit erstrecken sich vorläufig die für den theoretischen Standpunkt äusserst interessanten Aufklärungen über die Struktur der bei dem Grignard-Prozess entstehenden Verbindungen.

Bei der praktischen Anwendung der Grignard'schen Reaktion ist es aber durchaus nicht erforderlich, diese Verbindungen, oder die individuellen organischen Magnesiumverbindungen zu isolieren. Es genügt vielmehr — und gerade hierin liegt der Vorteil dieser neuen Synthesen, Aether- oder andere z. B. Kohlenwasserstofflösungen der Alkylmagnesiumverbindungen herzustellen und diese auf die in Frage kommenden Verbindungen einwirken zu lassen. Die Methode nach Tschelinzeff bietet häufig vor der nach Grignard insofern Vorteile, als sie gestattet, bei wesentlich höherer Temperatur zu arbeiten, wenn nicht in manchen Fällen der Ersatz des Aethers durch andere Lösungsmittel schon an und für sich von Bedeutung sein kann.

Infolge ihrer grossen Reaktionsfähigkeit haben die magnesiumorganischen Verbindungen — in neuerer Zeit ist das Magnesium auch durch Calcium und andere Elemente ersetzt worden — für die synthetische Chemie grosse Bedeutung erlangt, mit der sich diejenige anderer Verbindungs-

[1]) Ber. 41. 646.

klassen kaum vergleichen lässt. Schon Grignard stellte die Reaktionsfähigkeit der magnesiumorganischen Verbindungen auf Aldehyde, Ketone, Ameisensäureester fest, jetzt hat man sie bereits zu der Synthese von Alkaloiden und Verbindungen, welche denselben nahestehen, vorteilhaft verwendet.

Julius Schmidt[1]) gibt in dem Rahmen eines Vortrages eine Zusammenstellung der meisten mit Hilfe der Grignard'schen Reaktion dargestellten Verbindungen, von den einfachsten Kohlenwasserstoffen ausgehend bis zu den Alkaloiden, so dass sich hier ein näheres Eingehen darauf erübrigt.

Für die grosse Reaktionsfähigkeit der magnesiumorganischen Verbindungen gibt Abegg[2]) eine sehr schöne Erklärung, er wendet die Theorie der polaren Valenzen auf die Grignard'sche Reaktion an. Die Alkylgruppen besitzen nach ihm amphoteren Charakter, da sie nach Ausweis der Hydrolysenergebnisse in den Halogenalkylen (R Halog) positiv, in den Metallalkylen (Mg R_2) negativ fungieren: positives Alkyl gibt bei der Hydrolyse Alkylhydroxyd (Alkohol), negatives Alkylwasserstoff.

Die polare Natur der Komponenten der Grignard schen Verbindungen vom Typus R Mg Halog ist nun die, dass R negativ, der Komplex Mg Halog positiv fungiert. Durch den Eintritt des Metalls in das Halogenalkyl ist das organische Radical also von seiner ursprünglich positiven Rolle in die negative gedrängt worden, eine Funktion, zu der es — nach dem ganzen chemischen Verhalten solcher Verbindungen zu schliessen — viel weniger qualificirt ist. Die gleichzeitige Tendenz nun 1.) des Alkyls, seiner ausgesprochen negativen Rolle durch Uebertritt in eine Verbindung von weniger ausgeprägter Polarität (= geringem Jonisationsgrad) wieder ledig zu werden und 2.) des positiven Komplexes, (Mg Halog) einen geeigneteren negativen Valenzgenossen (= stärker elektroaffines Jon) als das Alkyl zu finden, ist demnach die treibende Kraft aller Grignard'schen Reaktionen.

---

[1]) Ahrens; Sammlung chemischer- u. chemisch-technischer Vorträge 1905. Bd. X 68—146.

[2]) Ber. 38, IV 4112 C. 1906 Ia 444.

Nach Pfeiffer[1]) muss man drei verschiedene Reaktionsweisen der magnesiumorganischen Verbindungen unterscheiden: Einerseits zeigen sie eine grosse Tendenz, sich an Systeme wie C = O, C = N, C = S u. s. w. zu addieren, ferner reagieren sie mit organischen und anorganischen Hologeniden oder ähnlich konstituierten Körpern unter Austausch der Halogenatome gegen Alkyl- und Arylreste, schliesslich kann man mit ihrer Hilfe in Aminen und Acetylenkohlenwasserstoffen Wasserstoffatome gegen Mg x Reste austauschen und so eine weitere Klasse reaktionsfähiger Körper darstellen.

Der von Pfeiffer zuerst angeführte Fall, die Reaktionsfähigkeit der magnesiumorganischen Verbindungen auf Lückensysteme, fand auch in vorliegender Arbeit Anwendung, nämlich durch Uebertragung der Grignard'schen Reaktion auf das Berberin.

Wie E. Schmidt und seine Schüler festgestellt haben, steht das Berberin zum Corydalin in sehr naher Beziehung. Das Berberin unterscheidet sich aber vom Corydalin sehr wesentlich dadurch, dass es eine quartäre Base ist und kein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt, während das Corydalin tertiären Charakter trägt und zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält.

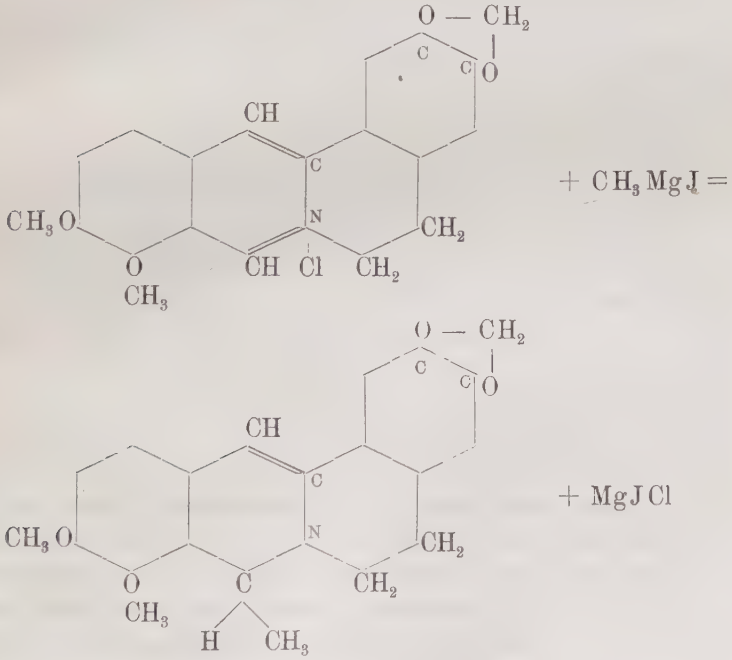
Mit Hilfe der Grignard'schen Reaktion kann man nun aber in dem Berberin auf glatte Weise ein Kohlenstoffatom asymmetrisch machen. Nach J. Gadamer[2]), — welcher auch zuerst den quartären Basencharakter des Berberins festgestellt hat — neigt das Berberin zur Bildung von Pseudoammoniumbasen. Als solche kann es, wie viele Pseudoammoniumbasen, in der Carbinol- oder Aldehydform auftreten und ist infolgedessen der Grignard-Reaktion leicht zugänglich.

Die zwecks näherer Untersuchung von J. Gadamer beabsichtigte Grignardierung einiger Pseudoammoniumbasen wurde inzwischen von Freund[3]) ausgeführt, welcher zeigte, dass nicht nur das Berberinal, Cotarnin und Hydrastinin, in

[1]) Chem. Zeitschrift 4. 315.
[2]) Chemik. Ztg. 1902. 291. 385.
[3]) „ „ Nr. 91. 1095.

denen man Aldehydformeln annehmen kann, die Grignard-Reaktion geben, sondern auch die Salze dieser Basen. Freund[1]) drückt dies mit den Worten aus: „Lässt man Grignard-Lösungen auf solche Salze einwirken, welche durch Alkali in Pseudobasen übergehen, so entstehen neue Körper, die sich von den Pseudobasen (Carbinolform; Steinbrecher) durch Ersatz des Hydroxyls gegen einen Kohlenwasserstoffrest herleiten.“ Diese letztere Methode, das Ausgehen vom Salz anstatt von der Pseudoform, ist in den meisten Fällen bedeutend bequemer.

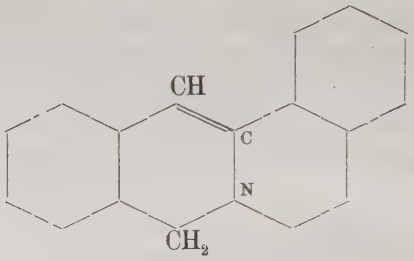
Der Vorgang, auf das Berberinchlorid übertragen, wird von Freund[2]) in folgender Weise wiedergegeben:



Dieses so von Freund und Beck[2]) mit Hilfe der Grignardschen Reaktion dargestellte Methyldihydroberberin

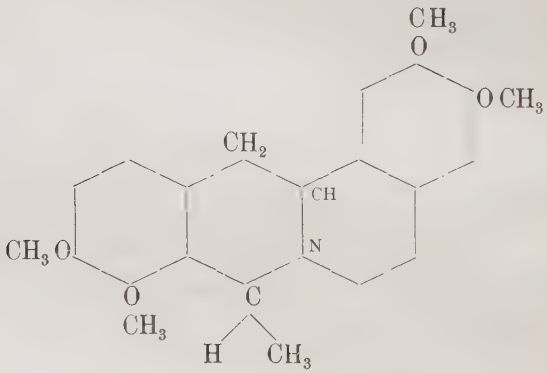
[1]) Ber. 37 IV 4667.
[2]) „ 4674.

ist als Abkömmling des von Gadamer[3]) durch Versetzen des Berberinsulfats mit überschüssigem Alkali und darauf folgendes Erwärmen gewonnen Dihydroberberins.



anzusprechen.

Vergleicht man nun die Formel des Methyldihydroberberins mit der des Corydalins:



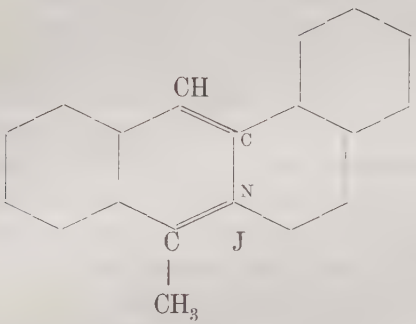
so sieht man, dass sich das Methyldihydroberberin vom Corydalin nur dadurch unterscheidet, dass an Stelle zweier Methoxylgruppen eine Dioxymethylengruppe steht, und ausserdem noch eine doppelte Bindung enthält. Es kommt ihm aber bereits ein asymmetrisches Kohlenstoffatom zu, welches auch im Corydalin enthalten ist.

Infolge dieser Verwandschaft mit dem Corydalin schien das Methyldihydroberberin geeignet, an ihm Aufklärung

[3]) Archiv d. Pharmazie. 1905 243.

über die beim i-Corydalin obwaltenden, bisher noch nicht geklärten Verhältnisse zu bekommen.

Oxydiert man nämlich das naturelle optischaktive Corydalin, welches zwei asymmetrische Kohlenstoffatome enthält, (vergl. obige Formel) mit alkoholischer Jodlösung zu Dehydrocorydalinjodid, so werden infolge Einführung doppelter Bindungen:



naturgemäss die asymmetrischen Kohlenstoffatome beseitigt. Reduziert man dann wieder, so werden zwar die asymmetrischen Kohlenstoffatome zurückgebildet, aber wie bei allen Synthesen bilden sich gleiche Mengen rechts- und linksdrehender Systeme, die neue Verbindung ist daher optisch inaktiv. Diese Inaktivität kann durch zwei Möglichkeiten zu stande kommen. Da es sich im i-Corydalin um zwei ungleichartige asymmetrische Kohlenstoffatome handelt, so sind vier optisch aktive Isomere möglich, welche paarweise zusammengehören und daher zwei Racemkörper bilden können. Es ist also in einem von zwei Molekülen der Verbindung das eine System rechtsdrehend, das andere linksdrehend, während im anderen Moleküle in umgekehrter Weise das erste linksdrehend, das zweite rechtsdrehend ist. Man erhält so das Schema:

\+ —
— +

Es können aber auch in demselben Moleküle beide Systeme rechtsdrehend sein, dann müssen in dem anderen

Moleküle beide Systeme linksdrehend sein, damit eine Inaktivität zustande kommen kann:

$$\begin{array}{c|c} + & - \\ + & - \end{array}.$$

Wie liegen nun die Verhältnisse beim inaktiven Corydalin? Bei der Reduktion des Dehydrocorydalins mit Zink und verdünnter Schwefelsäure entstehen unter Umständen zwei dem naturellen Corydalin isomere optisch inaktive Verbindungen, die eine vom Schmp. 134—135°, die andere vom Schmp. 158°, letztere nur unter gewissen Bedingungen, die mit Sicherheit noch nicht festgestellt werden konnten. Gadamer[1]) gelang es, die Verbindung vom Schmp. 158° mit Hilfe von Bromcampfersulfosäure in eine Rechts- und Links-Componente zu zerlegen. Die Verhältnisse waren hier ähnlich, wie sie Gadamer[2]) bei der Spaltung des Hydroberberins in d-und l-Canadin zu beobachten Gelegenheit hatte. Auch hier war die Spaltung keine quantitative, sondern betrug unter Annahme der Bildung von natürlichem Corydalin — isoliert hat Gadamer die Spaltlinge nicht — etwa $^1/_9$ der angewandten Menge.

Infolge dieser Spaltbarkeit, sowie auch wegen ihres höheren Schmelzpunktes sprach Gadamer der Verbindung vom Schmp. 158° den Typus Traubensäure zu mit dem Schema:

$$\begin{array}{c|c} + & - \\ + & - \end{array}$$

Demnach musste das i-Corydalin 135° der inaktiven Weinsäure und dem Schema

$$\begin{array}{c|c} + & - \\ - & + \end{array}$$

entsprechen.

In der Tat waren auch die von Martindale[3]) und später unter der Leitung von J Gadamer von Wagner[4])

[1]) Archiv d. Pharmaz. 1902. 240. S. 50.
[2]) Archiv d. Pharmaz. 1901. Heft 9.
[3]) Archiv d. Pharmaz. 236. S. 223.
[4]) „ „ 240 S. 37 u. folg.

ausgeführten Spaltungsversuche dieser letzteren Verbindung erfolglos geblieben, was zunächst nicht auffällig erschien, da aus dem aufgestellten Schema leicht zu ersehen ist, dass die beiden Komponenten bei der Spaltung sich eventuell entgegen arbeiten können. Als aber auf Veranlassung von Gadamer sich O. Haars[1]) mit dem von Gadamer in seine beiden Antipoden gespaltenen i-Corydalin 158° beschäftigte und das optische Drehungsvermögen der isolierten beiden Antipoden feststellte, ergab sich, dass die rechtsdrehende Komponente mit dem natürlichen Corydalin nicht identisch war. Das Drehungsvermögen ist bedeutend geringer, der Schmelzpunkt liegt höher und auch das Krystallsystem ist ein anderes.

Demnach musste man zu dem Schluss kommen, dass die Verhältnisse gerade umgekehrt liegen, als sie Gadamer angenommen hatte, dass also das i-Corydalin (158°) dem Typus Traubensäure-i-Weinsäure, also dem ersten Schema $\begin{matrix} + & - \\ - & + \end{matrix}$ entspricht, indem in demselben Molekül ein rechts- und ein linksdrehendes System gleichzeitig neben einander anzunehmen ist. Hierfür würde auch das geringe Drehungsvermögen sprechen. Das i-Corydalin (134,5°) müsste dann dem Typus Traubensäure $\begin{matrix} + & - \\ + & - \end{matrix}$ entsprechen.

Gadamer bezeichnet aus diesem Grunde das i-Corydalin 158° als Meso-Corydalin, das vom Schmelzpunkt 135° als r-Verbindung.

Sind die so angenommenen Verhältnisse richtig, so musste sich eine Spaltung des r-Corydalins 135° in seine Komponenten ermöglichen lassen.

Da es sich in ihm um eine Base handelt, so kam von den vier bekannten Methoden zur Spaltung racemischer Körper die „Spaltung auf physikalischer Grundlage durch Combination mit optisch aktiven Körpern“ in Betracht. Denn bringt man beispielsweise eine racemische Base (d-Base + l-Base) mit

---

[1]) Archiv d. Pharmaz. 1905. 243. S. 174.

einer aktiven Säure (d-Säure) zusammen, so bilden sich zwei diastereomere Salze:

I. d-Base d-Säure II. l-Base d-Säure,

welche sich durch ihre Löslichkeit unterscheiden und daher durch fraktionierte Krystallisation von einander getrennt werden können. Das Gelingen der Spaltung aber — und das ist das wichtige — ist davon abhängig, dass während der Kristallisation eine Temperatur herrscht — die sog. Umwandlungstemperatur — bei welcher das partiell-racemische aus den beiden obigen Kombinationen bestehende Produkt nicht existenzfähig ist. (Ladenburg etc.)

Nachdem Wagner[1]) Weinsäure, Bromcampfersulfosäure und bromcampfersulfosaures Ammon ohne Erfolg angewendet hatte, versuchte O. Haars[2]) die Spaltung mit Chinasäure, und da sich diese als zu schwache Säure erwiesen hatte, mit Tetraacetylchinasäure, aber ebenfalls vergeblich. Das Misslingen in sämtlichen Fällen hing sicher damit zusammen, dass es nicht gelungen war, die zur Spaltung erforderliche Umwandlungstemperatur aufzufinden. Ich nahm deshalb noch einmal die Spaltungsversuche auf, indem ich das Hauptgewicht auf Abänderung der bis dahin innegehaltenen Temperaturen legte. Aber trotzdem in der Temperatur von niedrigem anfangend sehr hoch gegangen wurde — eine weitere Steigerung war nicht möglich, da die Salze dann bereits schmolzen, resp. tiefer greifende Zersetzung eintrat, — konnte das r-Corydalin (135°) nicht in seine Antipoden gespalten werden, ein Beweis, dass die Umwandlungstemperatur anscheinend sehr hoch liegt.

Auch die Variierung der Lösungsmittel, welche darauf hinauszielte, ein derartiges Lösungsmittel zu finden, dass das Salz der einen Komponente als das schwerer lösliche sich bereits in der Hitze ausschied, während das der anderen in der Mutterlauge gelöst blieb, wie es sich z. B. bei der Spaltung des Hydroberberins in d-und-l-Canadin als vorteilhaft

[1]) loc. citat.

[2]) Archiv der Pharmaz. 1905. 243. S. 178.

erwiesen hatte, war hier ohne Erfolg, da die eventuell entstandenen Salze gleiche Löslichkeit den angewandten Lösungsmitteln gegenüber zeigten.

Ein Weg noch konnte vielleicht zum Ziele führen, wenn es gelungen wäre, aus natürlichem d-Corydalin, und l-Bromcampfersulfosäure eine gut krystallisierte Verbindung zu erzielen. Man konnte dann mit diesem Salz die Lösung des r - Corydalin l - Bromkampfersulfonats impfen und auf die Weise eventuell eine Spaltung in die optischen Antipoden herbeiführen.

Mit den von mir angewendeten Lösungsmitteln gelang es aber nicht, eine derartige krystallisierende Verbindung des naturellen d-Corydalins mit l-Bromcampfersulfosäure zu erzielen, es hinterblieb nur immer ein öliger Rückstand.

Das hartnäckige Verhalten des r-Corydalins (135°) bezüglich seiner Spaltbarkeit in die optischen Antipoden ist so auffallend, dass, wie Gadamer selbst sagt, man an der Richtigkeit der von ihm vermuteten Beziehungen der Basen zu einander überhaupt zweifeln möchte, wenn nicht bei der Oxydation mit Jod ein Dehydrocorydalin entstände, das mit dem aus naturellem Corydalin hergestellten durchaus identisch ist, und wenn nicht auch die Elementaranalyse die Isomerie mit Corydalin erwiesen hätte.

Wenn es möglich wäre, die Oxydation des Corydalins so zu gestalten, dass zunächst nur zwei Wasserstoffatome aufgenommen würden, wie es Bruns[1]) beim Hydrocotarnin gelungen ist, so würde nur ein asymmetrisches System zerstört, das andere erhalten bleiben. Würde dann wieder reduziert, so wäre zu erwarten, dass bei Wiederbildung des zweiten asymmetrischen Systems dieses z. T. rechts-, z. T. linksdrehend sein würde, dass also die beiden Verbindungen $\overset{+}{+}$ und $\overset{+}{-}$ entstehen würden, von denen die eine identisch mit dem naturellen Corydalin, die andere identisch mit einem der aktiven Mesocorydaline sein müsste. Dieser Weg bietet aber

[1]) Archiv d. Pharmazie 1905. 243. S. 64.

nach den bei der Oxydation des Corydalins beobachteten Vorgängen wenig Aussicht auf Erfolg.

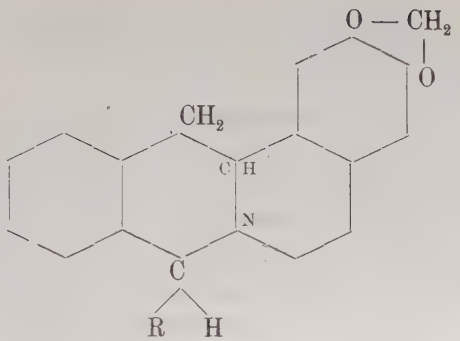
Auch der umgekehrte Weg, die schrittweise Reduktion des Dehydrocorydalins, hat sich bisher als wenig gangbar bewiesen.

Ich wandte mich daher dem schon eingangs erwähnten und bereits von Gadamer[1]) zu diesem Zwecke in Vorschlag gebrachten Methyldihydroberberin zu, in der Hoffnung, an diesem die Verhältnisse aufklären zu können.

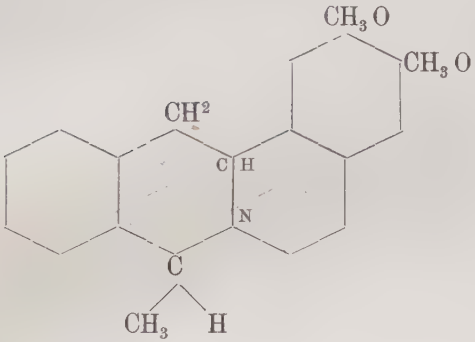
Das Methyldihydroberberin zeichnet sich vor dem Corydalin dadurch aus, dass es leichter zugänglich ist und nur ein dem Corydalin auch zukommendes asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt. Wie bei allen synthetisch erzeugten Verbindungen ist natürlich auch dieser Körper zunächst optisch inaktiv, es war aber zu erwarten, dass sich das Methyldihydroberberin in seine optischen Antipoden spalten lassen würde, und dass dann die optisch aktiven Komponenten bei der Reduktion übergehen würden in je zwei optisch aktive Basen, die d-Verbindung in $\left(\begin{smallmatrix}+\\+\end{smallmatrix}\right)$ und $\left(\begin{smallmatrix}-\\+\end{smallmatrix}\right)$ die l-Verbindung in $\left(\begin{smallmatrix}+\\-\end{smallmatrix}\right)$ und $\left(\begin{smallmatrix}-\\-\end{smallmatrix}\right)$, von denen also eine dem natürlichen Corydalin mit dem Schema $\begin{smallmatrix}+\\+\end{smallmatrix}$, zwei den Mesocorydalinen mit dem Schema $\begin{smallmatrix}+\\-\end{smallmatrix}$ resp. $\begin{smallmatrix}-\\+\end{smallmatrix}$, die vierte endlich dem noch unbekannten l-Corydalin mit dem Schema $\begin{smallmatrix}-\\-\end{smallmatrix}$ hätte entsprechen müssen.

Die Analogien zwischen dem Corydalin einerseits und den Homologen des Dihydroberberins andererseits berücksichtigt auch Freund[2]), er sagt darüber: „Durch Reduktion, die am besten elektrolytisch in schwefelsaurer Lösung an präparierten Bleikathoden vorgenommen wird, nehmen diese gelblich gefärbten Basen zwei Wasserstoffatome auf und liefern Homologe des Tetrahydroberberins, welche dem Corydalin sehr nahe stehen und sich von diesem nur durch die Dioxymethylengruppe unterscheiden.

[1]) Archiv d. Pharmazie 243. S. 153.
[2]) Ber. 40. 2. 2607. — Chem. Ztg. 1906. II. 147.



R-Tetrahydroberberin.



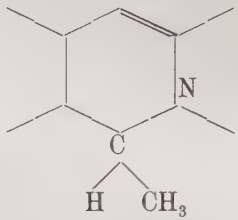
Corydalin.

Da diese Formel zwei asymmetrische Kohlenstoffatome aufweist, so ist das Auftreten von zwei isomeren Racemkörpern zu erwarten, von denen ein jeder in d- und l-Form spaltbar sein muss.“

Da Freund und Mayer bei der Reduktion des Methyldihydroberberins nur einen der beiden theoretisch zu erwartenden Körper erhalten hatten, dehnten sie ihre Versuche noch auf einige andere Homologe, nämlich auf die Aethyl- und Propylverbindungen aus. In der Propylreihe gelang es ihnen, durch Aufnahme von Wasserstoff zwei isomere Propyltetrahydroberberine zu gewinnen, in denen die beiden räumlich isomeren Racemformeln vorliegen dürften. Sie unterscheiden dieselben in α-Propyltetrahydroberberin und

Pseudo - α - Propyltetrahydroberberin. Die Versuche zur Spaltung derselben in die optisch aktiven Komponenten sind aber bisher ohne Erfolg geblieben.

Ein gleiches negatives Resultat ist auch bei den von mir mit dem Methyldihydroberberin ausgeführten Spaltungsversuchen zu verzeichnen. Obwohl die Versuchsbedingungen nach Möglichkeit geändert wurden, gelang es nicht, die zur Spaltung erforderliche Umwandlungstemperatur, die richtige Konzentration und das geeignete Lösungsmittel aufzufinden. Teilweise wurde die unveränderte freie Base wiedergewonnen, teilweise bildeten sich infolge Oxydation durch den Sauerstoff der Luft neben quartärer Base harzige Körper. Diese Oxydationserscheinungen wurden wohl durch den labilen Charakter des in der Gruppe



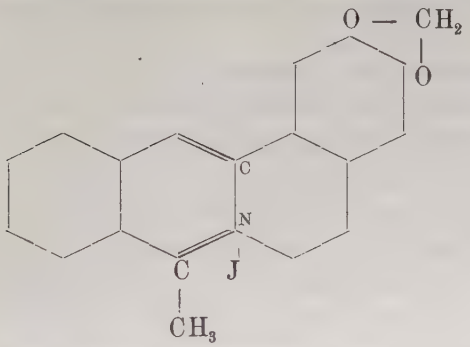
enthaltenen Wasserstoffatoms hervorgerufen.

Mein Bestreben war infolgedessen darauf gerichtet, das labile Wasserstoffatom zu beseitigen und durch einen widerstandsfähigeren Komplex zu ersetzen.

Zu diesem Zweck wurde das Methyldihydroberberinjodid mit alkoholischer Jodlösung analog dem bei der Oxydation des naturellen Corydalins angewendeten Verfahren oxydiert. Die Oxydation ging auch wie beim Corydalin vor sich, naturgemäss mit dem Unterschied, dass hier nur zwei Wasserstoffatome abgespalten werden, beim Corydalin vier. Da mir seinerzeit das von Freund[1]) angegebene Verfahren noch nicht bekannt war, so überzeugte ich mich durch einen quantitativen Versuch, dass auch in der Tat zwei Atome Jod verbraucht werden.

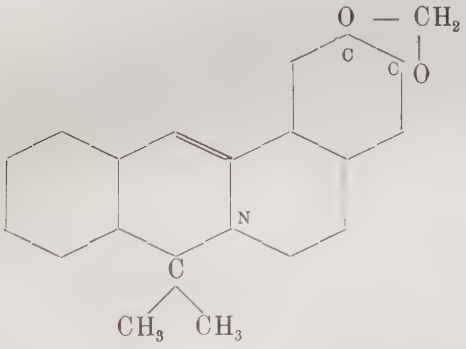
[1]) Chem. Ztg. 1906 II, 147. Ber. 40, 2, 2608.

Das durch Oxydation entstandene Methylberberinjodid



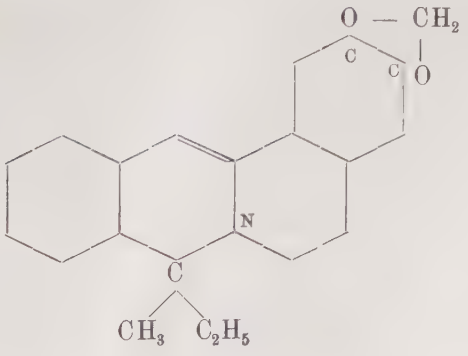
ist quartär und besitzt kein asymmetrisches Kohlenstoffatom mehr. Je nachdem man nun dieses Methylberberinjodid der Grignard-Reaktion mit Methyl- oder Aethylmagnesiumjodid unterwarf, mussten die Verbindungen

I.



und

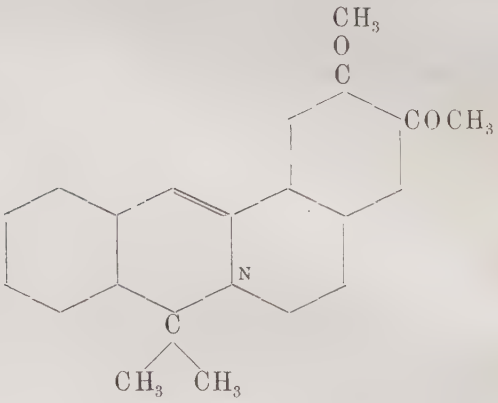
II.



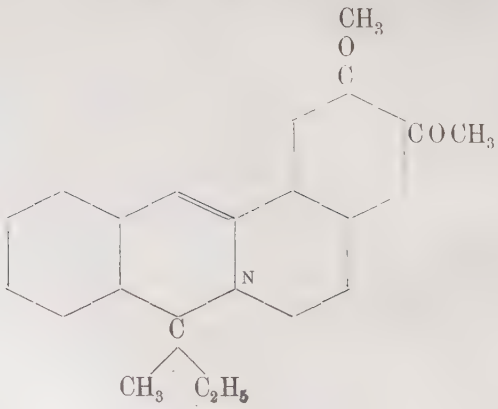
entstehen. In beiden Fällen also tertiäre Basen, in Formel I bleibt aber das Kohlenstoffatom symmetrisch, da zwei Valenzen von ihm durch je eine CH_3-Gruppe gesättigt sind, während in Formel II das Kohlenstoffatom wieder asymmetrisch wird. Die Verbindung von der Formel II musste sich also eventuell in ihre optischen Antipoden spalten lassen.

Sowohl zu der der Formel I als auch II entsprechenden Verbindung musste man durch Grignardierung des Dehydrocorydalins mit Methyl- resp. Aethylmagnesiumjodid gelangen, nur mit dem Unterschiede, dass hier an Stelle der Dioxymethylengruppe zwei Methoxylgruppen stehen:

I.



II.



Auch hier liess sich vielleicht die Verbindung von der Formel II in ihre optischen Antipoden spalten.

Die Analogie zwischen dem Methyl-Aethylberberin und dem Aethylcorydalin ist, da es sich hier nur jedesmal um ein und zwar um ein vollkommen gleiches Kohlenstoffatom handelt, noch bedeutend grösser als zwischen dem Methyldihydroberberin und dem Corydalin, denn, wie bereits erwähnt, hat das erstere nur eins, das letztere zwei asymmetrische Kohlenstoffatome. Ausserdem besteht noch beim Methyl-Aethylberberin und Aethyl-Corydalin der Vorteil, dass das beim Methyldihydroberberin für störend erachtete H-Atom durch die $C_2 H_5$-Gruppe ersetzt ist.

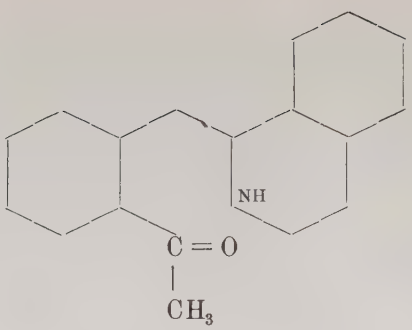
Liessen sich nun die beiden der Formel II entsprechenden Verbindungen in ihre optischen Antipoden spalten, so mussten diese sich vollständig entsprechen, und es stand zu erwarten, dass sie sich bei der Reduktion genau so verhalten würden, wie es beim Methyldihydroberberin bereits erörtert wurde. Durch Vergleichen der resp. Drehungsvermögen musste dann auch für das r-Corydalin (135°) die Entscheidung getroffen werden können.

Wider Erwarten gelang aber die Grignardierung sowohl des Methylberberins, als auch des Dehydrocorydalins nicht, weder mit Aethyl- noch Methylmagnesiumjodid, obwohl die Versuchsbedingungen mehrfach geändert wurden.

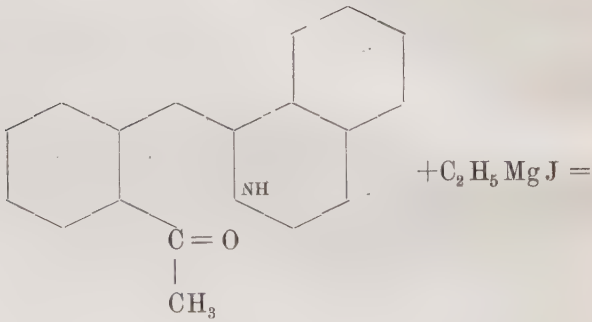
Eine solche Aenderung bestand beispielsweise darin, dass von der freien Base ausgegangen wurde, welche, wie O. Haars [1]) beim Dehydrocorydalin nachgewiesen hat, Ketoncharakter besitzt. Dasselbe ist beim Methylberberin der Fall, hier bildet sie sich infolge des Pseudoammoniumbasencharakters des Methylberberins analog dem Berberinal unter Aufspaltung des mittleren Ringes:

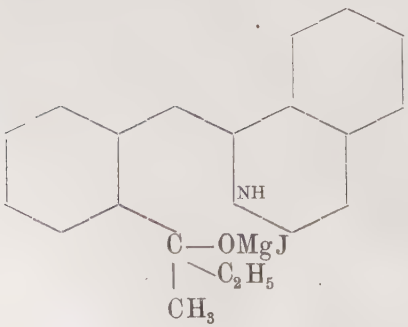
---

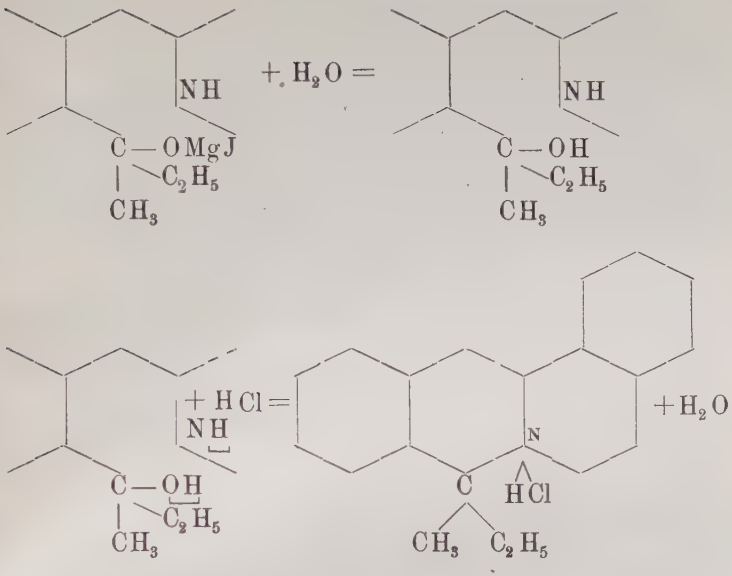
[1]) Archiv d. Pharmaz. 1905. 243.



Ketone reagieren im allgemeinen mit Grignard-Reagenz unter Bildung tertiärer Carbinole, in diesem Falle hätte allerdings das tertiäre Carbinol nur intermediär existieren können, da unter dem Einfluss von Säure Wasserabspaltung und dadurch Ringschluss zu erwarten war. Der Vorgang hätte nach folgenden Phasen vor sich gehen müssen:







Wie bereits erwähnt wurde aber in allen Fällen die unveränderte quartäre Base zurückerhalten.

Es war nunmehr von grossem Interesse, zu ergründen worauf dieses eigenartige Verhalten zurückzuführen ist, da man es doch sowohl beim Methylberberin als auch Dehydrocorydalin mit einem sog. Lückensystem, C = N, zu tun hat, das sich im allgemeinen durch grosse Reaktionsfähigkeit gegenüber magnesiumorganischen Verbindungen auszeichnet.

Vergegenwärtigt man sich noch einmal die Abegg'sche Theorie, so besteht danach die treibende Kraft der Grignardschen Reaktion darin, dass das elektronegative Alkyl seiner ihm aufgezwungenen negativen Rolle ledig zu werden bestrebt ist, während der elektropositive Magnesiumhalogenkomplex einen geeigneteren Valenzgenossen sucht. Die Anlagerung der Alkylgruppe wird demnach sich stets nach der polaren Natur des mit der magnesiumorganischen Verbindung in Reaktion tretenden Körpers richten, je ausgeprägter diese Polarität ist, desto glatter wird der Grignardprozess verlaufen.

Abegg[1]) führt für seine durch die Praxis bestätigten theoretischen Erwägungen sieben Beispiele an, von denen hier einige ihrer Wichtigkeit wegen erwähnt seien.

Die Alkohole können als amphotere Stoffe einwertig nach den beiden Typen $R^{-}\ OH^{-}$ (basisch), oder $RO^{-}\ H^{+}$ (sauer) reagieren. Dass der letztere Typus bei der Grignardierung bevorzugt wird, indem Wasserstoff ein stärkeres Kation als R ist, zeigt die Bildung der Verbindungen

$$RO^{-}\ [Mg.\ Halog^{+}] + R^{-}\ H^{+},$$

das heisst, das Abegg'sche Beispiel an einem besonderen Falle klar gemacht:

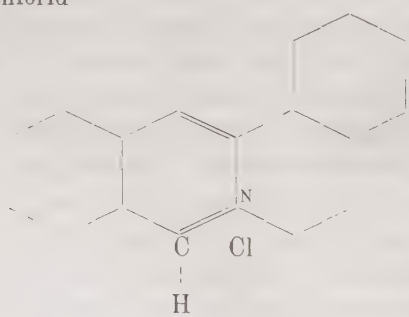
$$CH^{3}O^{-}\ H^{+} + MgJ^{+}\ CH_{3}^{-} = CH_{3}^{-}\ H^{+} + MgJ^{+}\ CH_{3}O^{-}.$$

In den Aminen verhält sich Wasserstoff ebenfalls positiver als die Alkyle, denn diese gehen mit Stickstoff vereint als negatives Radikal an Mg Halog. Die Amine spalten sich also in die polaren Bestandteile

$$H^{+}\ NHR^{-}$$

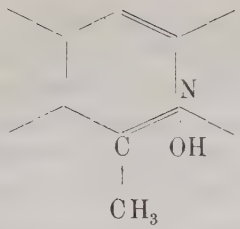
Dagegen lagert sich bei den Nitrilen die Alkylgruppe der Grignardverbindung an das die CH_3-Gruppe enthaltende Kohlenstoffatom.

Betrachten wir nun die Verhältnisse beim Berberin. Im Berberinchlorid

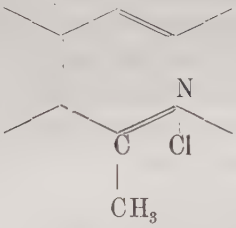


ist an dem mit dem Stickstoff durch doppelte Bindung verbundenen Kohlenstoffatom ein Wasserstoffatom vorhanden, die Anlagerung der Alkylgruppe erfolgt demnach unter Aufhebung der doppelten Bindung an dieses Wasserstoffatom. Im Dehydrocorydalin dagegen,

[1]) loc. citat.



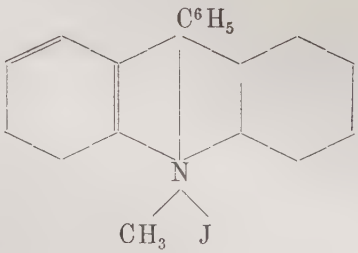
wie auch im Methylberberinchlorid



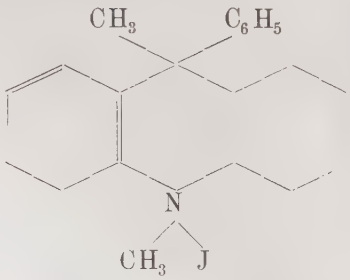
steht an Stelle des H-Atoms die CH_3-Gruppe. Beim Methylberberin wissen wir, dass die Alkylgruppe aus der magnesiumoganischen Verbindung heraus mit elektronegativer Natur eingetreten ist. Da aber der die zweite freie Affinität des Kohlenstoffatoms sättigende Komplex infolge seiner doppelten Bindungen elektronegativ ist, so wird infolge des amphoteren Charakters der Alkylgruppen die CH_3-Gruppe zwar positiven Charakter annehmen, es ist aber wohl ziemlich sicher, dass die Verbindung nur sehr schwach ausgeprägter polarer Natur ist. Lässt man auf diese Verbindung wiederum Methyl- oder Aethylmagnesiumjodid einwirken, so wird zwar in statu nascendi der Reaktion die Alkylgruppe aus der magnesiumorganischen Verbindnng sich mit der bereits vorhandenen Alkylgruppe infolge der entgegengesetzten polaren Valenzen verbinden, doch wird die erstere das Bestreben haben, ebenfalls positiven Charakter anzunehmen. Die Folge davon ist, dass die Haftenergie der Grignard- Alkylgruppe an dem Kohlenstoffatom sehr gering ist, wenn nicht, wie in diesem Falle zu vermuten ist, sie ganz aufgehoben wird.

Da nun die Alkylreste bezüglich ihrer Basicität von den Arylresten verschieden sind, so war zu erwarten, dass

ein derartiges Abweichen auch betreffs ihrer elektrochemischen Eigenschaften bestehen würde. Demnach hätte durch Ersatz der Methylgruppe durch die Phenylgruppe, welche infolge ihrer doppelten Bindungen elektronegativ ist, der elektronegative Charakter des an das Kohlenstoffatom gebundenen Komplexes abgeschwächt, respektive die ganze Verbindung ausgeprägtere elektronegative Natur bekommen müssen. Wirkt hierauf Magnesiumhalogenalkyl ein, so konnte das Alkyl der magnesiumorganischen Verbindung seine positive Rolle übernehmen, ohne von der elektronegativen Phenylgruppe darin gestört zu werden. Diese Annahme wurde noch dadurch bestärkt, dass es Freund[1]) gelungen war, das Phenylacridinjodmethylat



bei der Behandlung nach Grignard in Derivate des Dihydroacridins



zu verwandeln. Allerdings liegen in diesem Falle die Verhältnisse etwas anders, da es sich hier um chinoide Bindung

[1]) Ber. 37, IV, 4667.

handelt, welche sich an und für sich schon durch leichtere Reaktionsfähigkeit auszeichnet.

Der Grignardierungsversuch des Phenylberberins mit Aethylmagnesiumjodid — letzteres zeichnet sich nach der Angabe Tschelinzeffs vor der Methyl-Verbindung durch grössere Reaktionsfähigkeit aus — hat nicht in dem gedachten Sinne entschieden, es wurde stets unverändertes Phenylberberin zurückerhalten. Das gleiche Verhalten zeigte das Dehydrocorydalin gegenüber Phenylmagnesiumbromid. Allerdings bildete sich in beiden Fällen stets ein tertiärer Körper, aber immer in so geringer Menge, dass damit keine Analyse ausgeführt werden konnte, trotzdem die bei verschiedenen Versuchen erhaltenen Produkte vereinigt wurden. Berücksichtigt man die häufig auftretende reduzierende Eigenschaft der magnesiumorganischen Verbindungen, so wird diese geringe Menge tertiärer Körper aus Phenyltetrahydroberberin, resp. i-Corydalin bestanden haben können. Wäre die Grignardierung erwarteter Weise verlaufen, so hätte die Ausbeute an tertiärer Verbindung bedeutend grösser sein müssen, da nach den bei den zahlreich ausgeführten Grignardierungsversuchen gemachten Beobachtungen gerade bei Anwendung kleiner Mengen Substanz die Umsetzung prozentualiter besser verläuft.

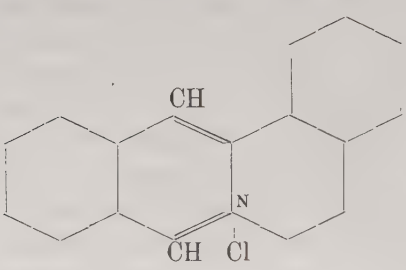
Nach alledem muss das Misslingen der Grignardierung des Methylberberins, Dehydrocorydalins und Phenylberberins mit Magnesiumjodaethyl auf sterische Hinderung zurückzuführen sein.

Für die Darstellung des zu dem erwähnten Grignardierungsversuch benutzten Phenylberberins gab es nach theoretischen Erwägungen zwei Möglichkeiten.

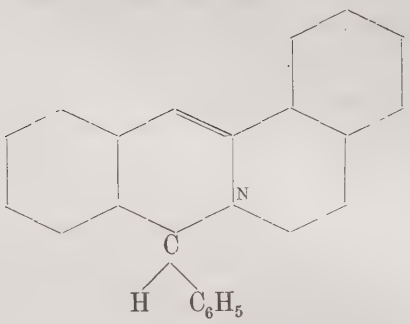
Die eine bestand in dem üblichen, auch bei der Gewinnung des Dehydrocorydalins und Methylberberins angewendeten Verfahren: Oxydation der tertiären Base, in diesem Falle des Phenyldihydroberberins, mit alkoholischer Jodlösung zum quartären Salze. Das Phenyldihydroberberin wird nach dem Verfahren von Freund und Beck[1]) durch Grignardierung

[1]) Ber. 37, IV, 4679.

des Berberinchlorids mit Phenylmagnesiumbromid leicht erhalten:



$+ C_6H_5MgBr =$



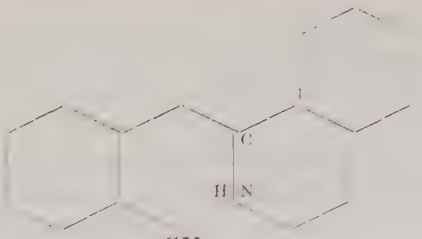
$+ Mg\begin{matrix}Br\\Cl\end{matrix}$

Bei diesem Prozess wird zunächst das schwer lösliche Bromhydrat gebildet, aus welchem durch Ausfällen mit Ammoniak die freie Base erhalten wird, welche dann als solche oder auch in Gestalt ihres Chlorids zur Oxydation dient.

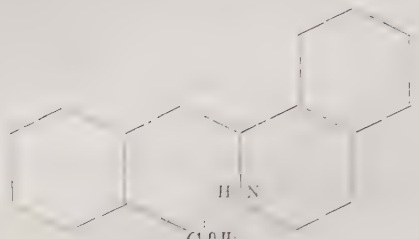
Die zweite Möglichkeit, zum Phenylberberin zu gelangen, bestand in der Grignardierung des Oxyberberins mit Phenylmagnesiumbromid.

Das Oxyberberin bildet sich nach J. Gadamer[1]) unter dem Einfluss von starker Kalilauge auf Berberinal:

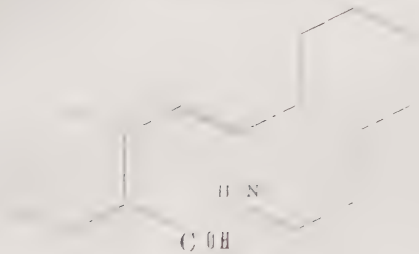
[1]) Archiv d. Pharmaz. 1905. 243. S. 32.

2  $+ H_2O =$

CH
‖
O
Berberinal

 +

C OH
‖
H_2
Dihydroberberin



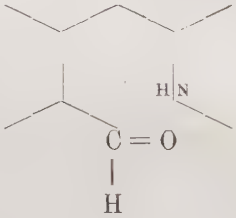
C OH
|
O
Oxyberberin

Das Berberinal wiederum ist die Pseudoform des Berberiniumhydroxyds. Gadamer[1]) war der erste, welcher auf

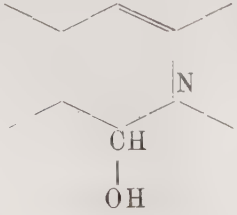
[1]) Archiv d. Pharmaz. 1902. 240; Chem. Ztg. 1902 I 295 385.

Grund seiner Erwägungen zu dem Schlusse kam, dass das Berberin ein Alkaloid mit quartärem Basencharakter sei, obwohl man ein solches bisher in der Natur noch nicht beobachtet hatte.

Diese anfangs vielleicht gewagt erscheinende Annahme hat sich durch seine Untersuchungen glänzend gerechtfertigt. Die freie quartäre Base, das Berberiniumhydroxyd, erhielt Gadamer in gelöster Form durch Zusatz einer berechneten Menge Barytwasser zum sauren Berberinsulfat. Gadamer[1]) zeigte dann weiter, dass das Berberin ausser in dieser stark alkalisch reagierenden Form noch in einer anderen aufzutreten vermag, als sogenannte Pseudoammoniumbase. Lässt man nämlich die Lösung von Berberiniumhydroxyd über Aetzkalk stehen, so verliert sie allmählich ihre alkalische Reaktion, das Berberiniumhydroxyd geht in seine Pseudoform, das Berberinal, über. Für das Berberinal berücksichtigte Gadamer sowohl die Aldehydformel,



als auch die Deckersche Carbinolformel.

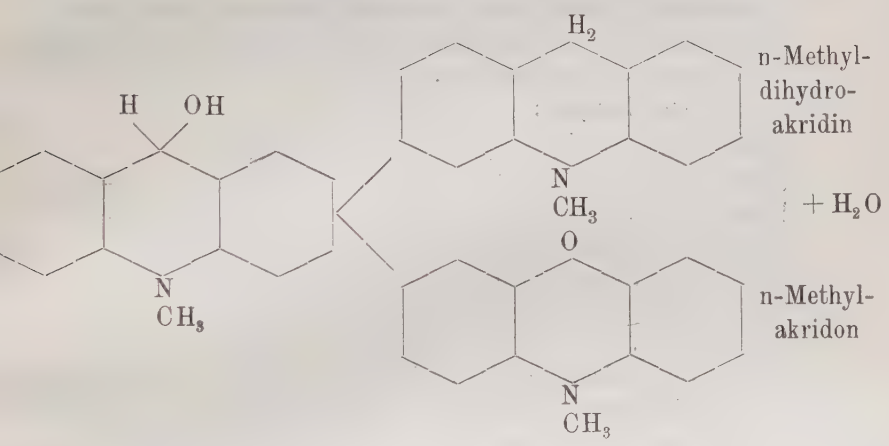


Zunächst bevorzugte er die Aldehydformel, da das Berberinal ein Oxim bildet, dann aber vor allen Dingen aus dem Grunde, dass zwei Moleküle Berberinal unter dem Einfluss von starkem

[1]) Archiv d. Pharmaz. 1905 243. S. 32. u. folg.

Alkali in Säure und Alkohol — Dihydroberberin und Oxyberberin[1]) — übergehen, eine für alle aromatischen Aldehyde charakteristische Reaktion. Allerdings gehen in diesem Falle die intermediär gebildeten Verbindungen Alkohol und Säure unter Wasserabspaltung sofort Ringschluss ein.

A. Pictet und E. Patry[2]) zeigten nun aber, dass das n-Methylakridol, bei dem die Annahme einer Aldehydformel auf Schwierigkeiten stösst, dasselbe Verhalten zeigt:



Demnach lässt sich der Uebergang von zwei Molekülen Berberinal in Oxy- und Dihydroberberin auch aus der Carbinolformel ableiten.

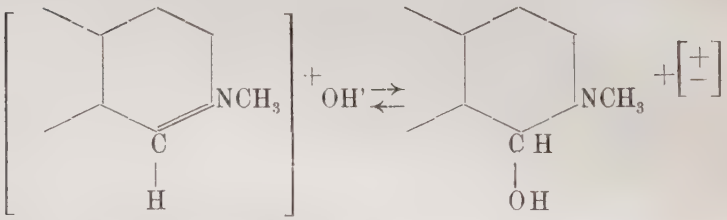
Die eigenartige Tautomerie des Berberinals findet nach Gadamer[3]) eine Erklärung in der auf Grund seiner Untersuchungen über die Pseudoammoniumbasen aufgestellten These, in der es heisst, „dass es sich bei den Pseudoammoniumbasen um eine eigenartige Tautomerie handelt, die drei Isomere ermöglicht, dass aber ein Isomeres bisweilen wegen zu geringer Beständigkeit keine Derivate liefert.“

---

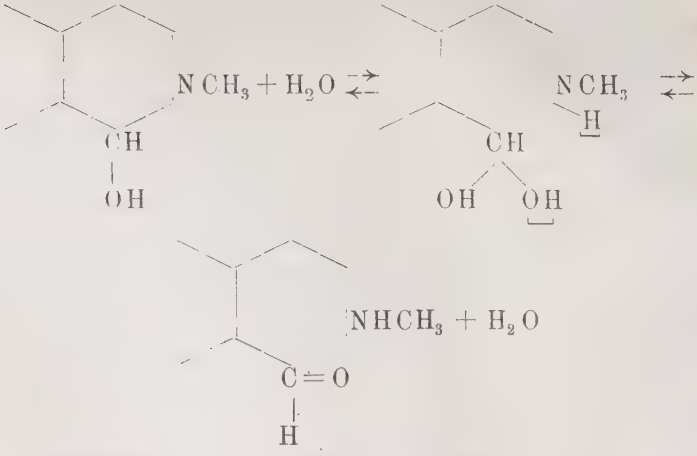
[1]) loc. citat.
[2]) Ber. 35. 2534 [1902]
[3]) Archiv. d. Pharmaz. 1905. 243

Die Richtigkeit dieser These wurde durch die unter Gadamers Leitung ausgeführten Untersuchungen von F. Kuntze[1]) über „Chloralalkoholate und ihre Beziehungen zur Konstitution von Pseudoammoniumbasen“ gestützt. Die Uebergänge der tautomeren Formen finden danach folgende Erklärungen: Der Uebergang der echten Ammoniumbase in die Carbinolbase kommt dadurch zustande, dass man annimmt, dass die aus den Salzen abgeschiedene echte Base in ihre Ionen zerfällt und dann unter Auflösung der Doppelbindung zwischen C und N Hydroxyl an die frei werdende Affinität des Kohlenstoffs herantritt.

Zum Beispiel:



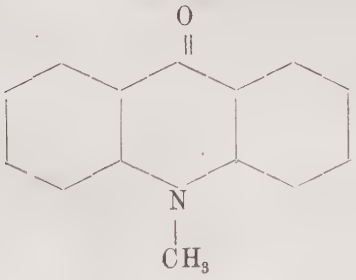
Der Uebergang der Carbinolformel in die Aldehydformel lässt sich dann so erklären, dass intermediär eine Anlagerung von Wasser stattfindet, unter Auflösung des Ringes, und dass dann unter Abspaltung von Wasser die Aldehydformel entsteht.



[1]) Archiv. d. Pharmaz. 1908. 246 S. 91 u. folg.

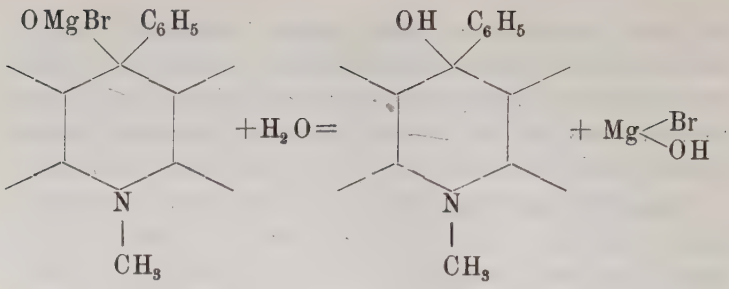
Legt man nun dem Berberinal die Deckersche Carbinolformel zu Grunde, so ist die Entstehungsweise des Oxyberberins der des n-Methylakridons analog. Es liess sich daher erwarten, dass das Oxyberberin gegenüber Phenylmagnesiumbromid ebenso reagieren würde wie das n-Methylakridon.

Bünzly und Decker[1]) wurden nämlich durch die Tatsache, dass durch die Grignard-Synthese Ketone glatt in tertiäre Carbinole verwandelt werden, veranlasst, auch die n-alkylierten Pyridone, Chinolone und ähnliche Verbindungen, die man zweckmässig mit dem Namen „Cyklaminone" zusammenfasst, der Grignard-Reaktion zu unterwerfen. In den Fällen, wo das n-alkylierte Cyklaminon aus dem Cyklammoniumhydroxyd durch Umlagerung in eine Oxydihydrobase und nachfolgende Oxydation entstanden ist, mithin die Ketogruppe zum Ringstickstoff in o- oder p-Stellung steht, liess sich nach ihren Erwägungen durch Einwirkung von Halogenmagnesiumradikalen die Bildung von Oxydihydrobasen voraussehen, die sich von den ursprünglichen durch den Eintritt des neuen Radikals in die Stellung neben der Oxygruppe unterscheiden und demnach tertiäre Carbinole sein müssen. Mit Säuren müssten sie dann quartäre Ammoniumsalze zurückbilden, die sich von den ursprünglichen ebenfalls durch die in α -oder γ-Stellung eingeführte Alkylgruppe unterscheiden. Sie fanden ihre Erwartungen auch vollkommen bestätigt. Der Vorgang beim n-Methylakridon ist folgender

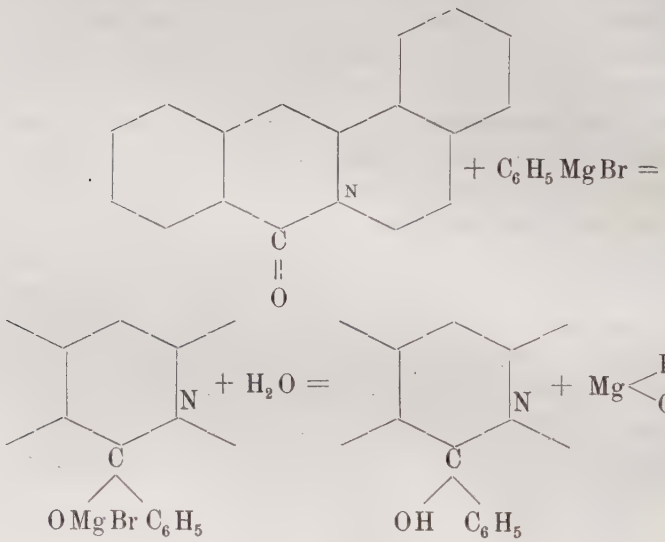


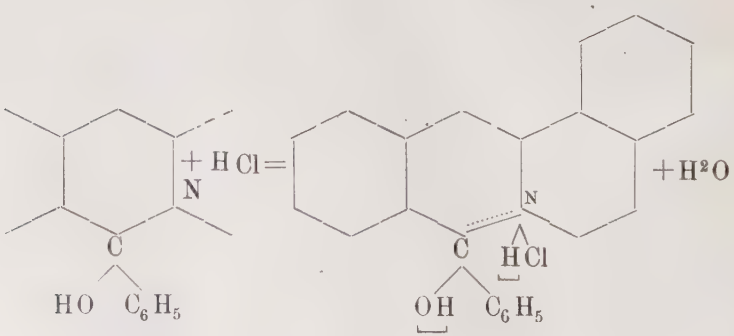
$+ C_6H_5MgBr =$

[1]) Ber. 37, I, 575.



Das Oxyberberin reagierte, wie erwartet, ganz analog, unter Entwicklung folgender Phasen:

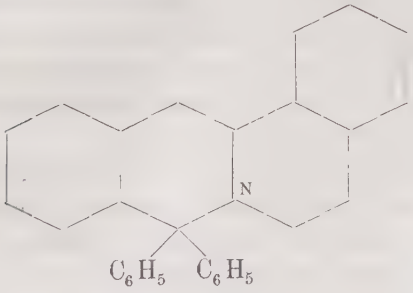




Durch Einwirkung der Salzsäure tritt also unter Abspaltung von Wasser zwischen dem Stickstoff- und dem die C_6H_5-Gruppe enthaltenden Kohlenstoffatom Doppelbindung ein.

Das Oxyberberin ist mit Phenylmagnesiumbromid reaktionsfähiger als mit Aethyl- oder Methylmagnesiumjodid, da hierbei in ätherischer Lösung, wie Gadamer[1]) bereits gefunden hat und auch mehrere von mir erneute Versuche bestätigten, unverändertes Oxyberberin zurückgewonnen wird, während in Benzollösung bei Gegenwart eines tertiären Amins Abspaltung einer Methoxylgruppe stattfindet. Diese zwar nicht beabsichtigte Reaktion lässt sich vielleicht gelegentlich vorteilhaft verwenden, wenn es sich darum handelt, aus einer mehrere Methoxylgruppen enthaltenden Verbindung nur eine Methoxylgruppe zu beseitigen.

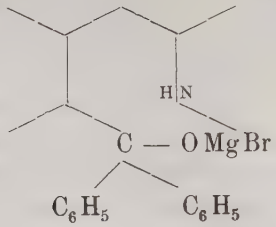
Bei der Grignardierung des Oxyberberins mit Phenylmagnesiumbromid entstand stets noch ein tertiärer Körper, aber in so geringer Menge, dass keine Analyse ausgeführt werden konnte, trotzdem die Produkte verschiedener Versuche vereinigt wurden. Nach theoretischen Erwägungen kann dieser tertiäre Körper entweder aus Phenyldi- resp. Phenyltetrahydroberberin bestanden haben, so dass infolge der reduzierenden Eigenschaften der magnesiumorganischen Verbindung eine Reduktion des Phenylberberins stattgefunden hätte, oder aber es hatte sich Diphenyldihydroberberin



gebildet.

[1]) Archiv d. Pharmazie 1905. 243. S. 36.

Dann musste unter intermediärer Aufspaltung des mittelständigen Ringes sich noch einmal Grignard-Reagenz angelagert haben,



und unter dem Einfluss von Wasser und Säure unter Wasserabspaltung wieder Ringschluss eingetreten sein.

Die Darstellung des Phenylberberins durch Grignardierung des Oxyberberins erwies sich von grossem Nutzen, da es einerseits als reines Material zu dem vorher erwähnten Grignardierungsversuch mit Aethylmagnesiumjodid verwendet wurde, sodann aber auch als Vergleichsobjekt mit dem durch Oxydation des Phenyldihydroberberins gewonnenen Körper diente.

Es hatte sich nämlich gezeigt, dass die durch Oxydation gewonnene Verbindung nicht einheitlich zusammengesetzt war. Von dem erwarteten Phenylberberin hatte sich nur eine ganz geringe Menge gebildet, wie bei der fraktionierten Krystallisation gefunden wurde. Auf die Entstehung des bei einem Versuche in kleiner Menge isolierten Berberinchlorids wird im praktischen Teile noch näher eingegangen werden. Im übrigen entsprachen die Eigenschaften des Oxydationskörpers nicht einem Phenylberberin.

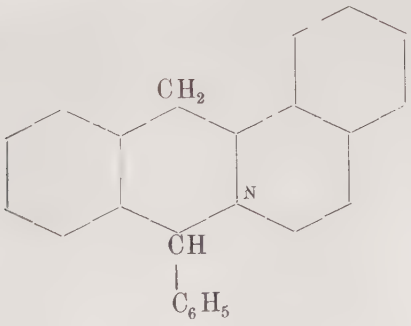
Die wässrige Lösung des ins Chlorid verwandelten Körpers wurde nach kurzer Zeit durch Ammoniak getrübt, nach einigem Stehen schieden sich in Aether lösliche Flocken ab. Bei vorherigem Zusatz von Chlorammonium blieb zwar infolge der Vermehrung der Cl-Ionen die wässrige Lösung auf Zusatz von Ammoniak klar, aber diese klare Lösung wurde nach dem Durchschütteln mit Aether — nach längerem Stehen

allerdings — in dem Grade immer mehr entfärbt, als die anfangs schwache Färbung des Aethers immer intensiver wurde, ein Zeichen, dass der Körper stark zur Bildung von Pseudoammoniumbasen neigt.

Dass die Oxydation mit alkoholischer Jodlösung nicht immer glatt zum Ziele führt, hat auch Freund[1]) beim Propyldihydroberberin beobachtet, hier gelang sie ihm erst mit Brom in Eisessiglösung.

Dieses Verfahren konnte beim Phenyldihydroberberin nicht angewendet werden, da bei einem kleineren Versuche tiefer greifende Zersetzungen wahrgenommen wurden.

Bei dem Vergleich des notorisch echten, durch Grignardierung des Oxyberberins erhaltenen Phenylberberinchlorids und der durch Oxydation des Phenyldihydroberberins gewonnenen Verbindung, mit Silberchlorid ins Chlorid verwandelt, stellten sich recht erhebliche Unterschiede ein. Das Phenylberberinchlorid krystallisiert in langgestreckten, bräunlich-gelben, krystallwasserfreien Nadeln, das Oxydationsprodukt dagegen in hellgelben, seidenartigen, mehr an das Berberinchlorid erinnernden krystallwasserhaltigen Krystallen, auch die Schmelz- resp. Zersetzungspunkte sind um annähernd 20° verschieden. Der wesentlichste und charakteristischte Unterschied aber besteht in dem Verhalten der beiden Verbindungen bei der Reduktion. Phenylberberinchlorid gibt beim Behandeln mit Zink und verdünnter Schwefelsäure eine tertiäre farblose Base, das Phenyltetrahydroberberin;



[1]) Ber. 40. 2, 2613

dieselbe Verbindung wurde durch Reduktion des Phenyldihydroberberins unter gleichen Bedingungen erhalten. Der Oxydationskörper dagegen setzte seiner Reduktion energischen Widerstand entgegen, die Lösung wurde nicht farblos, sondern nahm nur eine grüne Färbung an. Zwar trat auch in der filtrierten Lösung mit Ammoniak eine Fällung ein, die in den Aether hineinging, man muss aber berücksichtigen, dass dieses Verhalten auch bereits vorher bestanden hatte. Während das durch Reduktion des Phenylberberins erhaltene Phenyltetrahydroberberin bereits aus der ätherischen Lösung in schönen Krystallen auszukrystallisieren begann, wurden hier auf Alkoholzusatz nur schmierige Massen erhalten, so dass nicht einmal der Schmelzpunkt bestimmt werden konnte. Auch das Goldsalz war von so schlechter Beschaffenheit, dass keine Goldbestimmung damit ausgeführt werden konnte.

Die Reduktion der beiden Verbindungen war insofern noch von grossem Interesse, als hierbei die Möglichkeit bestand, zu zwei isomeren, den beiden i-Corydalinen vom Schmelzpunkt 135° und 158° analogen Körpern zu gelangen.

Die einzige gemeinsame Eigenschaft des Phenylberberinchlorids und des oxydierten Phenyldihydroberberins bei ihrer Reduktion bestand darin, dass das durch Zink und verdünnte Schwefelsäure erzeugte Zinksulfat eine Fällung hervorrief, die erst durch Alkoholzusatz und Erwärmen wieder in Lösung ging. Berberinchlorid zeigt dieses Verhalten nicht, so dass gegebenen Falles auf die Weise eine gute Methode zur Trennung derselben von einander gegeben ist.

Die im Vorstehenden aufgezählten abweichenden Eigenschaften des Oxydationskörpers vom echten Phenylberberin sind derartig auffallend, dass man zu der Annahme kommen konnte, dass in ihrer Zusammensetzung ganz verschiedene Verbindungen vorliegen, indem vielleicht bei der Behandlung mit Jod die Phenylgruppe abgespalten wäre. Dem widersprach aber die Analyse des Goldsalzes, da hierbei der auf die Phenylverbindung berechnete Goldwert gefunden wurde. Allerdings kann durch die Goldanalyse nicht entschieden werden, ob eine Phenylberberin- oder eine etwa noch un-

veränderte Phenyldihydroberberinverbindung vorliegt, aber das letztere ist unmöglich, da Phenyldihydroberberin sich ohne grosse Schwierigkeiten reduzieren lässt.

Es kann sich also demnach nur um Isomerie handeln, indem bei der Oxydation mit Jod Umlagerung am Ring vor sich gegangen sein muss. An welcher Stelle, und wie sie stattgefunden hat, müssen noch spätere Untersuchungen zeigen, da zur näheren Erklärung dieses Vorganges nur ein allmählicher Abbau des Körpers zu einem sicheren Ziele führen kann.

Es sei zum Schluss nur noch erwähnt, dass auch die Goldsalze der beiden Verbindungen grosse Verschiedenheiten zeigten, von denen aber im experimentellen Teile eingehender die Rede sein wird.

B.

Experimenteller Teil.

Versuche, das inaktive Corydalin vom Schmelzpunkte 134—135° in seine optisch aktiven Komponenten zu spalten.

Zu besagten Spaltungsversuchen diente teilweise mir von Herrn Professor Gadamer gütigst überlassenes aus früheren Versuchen stammendes i.-Corydalin (135°), teilweise wurde es von mir selbst nach dem von Ziegenbein[1]) und Martindale ausgearbeiteten und von J. Gadamer[2]) etwas modifizierten Verfahren hergestellt.

In einer Druckflasche, welche etwa ein halbes Liter fasst, wurden in 200 ccm Weingeist 10 g Jod gelöst und 5 g Corydalin hinzugefügt. Die Flasche wurde fest verschlossen und etwa zwei Stunden in einem Autoklaven auf 100° erhitzt. Nach dem völligen Erkalten wurde zur Zersetzung der gebildeten Perjodide schweflige Säure und zur Bindung der freien Jodwasserstoffsäure Natriumcarbonat hinzugefügt. Die vorher dunkelrot gefärbte Flüssigkeit wurde rein gelb, und das Dehydrocorydalinjodid schied sich dann bei vorsichtigem Eindampfen in Gestalt feiner gelber Nadeln ab, die durch Umkrystallisieren aus Alkohol gereinigt wurden.

Die so erhaltenen Krystalle von Dehydrocorydalinjodid wurden in einem geräumigen Kolben in Wasser unter Zusatz von verdünnter Schwefelsäure gelöst und angeätztes Zink hinzu-

[1]) Archiv d. Pharmazie 234. 7. Heft

[2]) Archiv d. Pharmazie 240 1902 S. 36

gefügt, so dass eine lebhafte Wasserstoffentwicklung entstand. Diese wurde durch abwechselnden Zusatz von verdünnter Schwefelsäure oder angeätztem Zink durch Erwärmen auf dem Wasserbade so lange unterhalten, bis vollständige Entfärbung eingetreten war. Alsdann wurde heiss vom Zinkrückstand abfiltriert, das Filtrat mit pyridinfreiem Ammoniak übersättigt und mit absolutem Aether ausgeschüttelt. Der nach dem Abdestillieren des letzteren verbleibende Rückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert.

Das von mir so erhaltene i-Corydalin zeigte den Schmelzpunkt 135°, die Verbindung vom Schmp. 158° hatte sich nicht gebildet.

Spaltungsversuch mit Weinsäure bei hoher Temperatur.

Martindale, Wagner und Haars hatten die Spaltungsversuche bei gewöhnlicher, respektive bei der Temperatur des siedenden Wassers unternommen, ohne hierbei die Umwandlungstemperatur gefunden zu haben. Es war daher notwendig, bei noch höheren Temperaturen die Versuche zu wiederholen.

Die Verhältnisse wurden zunächst derartig gewählt, dass 1 Mol i-Corydalin einem halben Mol Weinsäure entsprach, um das Bitartrat zu bilden. Später wurde dann noch $^1/_2$ Mol hinzugefügt.

1,5 g i-Corydalin (135°) wurden mit 0,3 g Weinsäure fein verrieben und im Reagensglase auf dem Glyzerinbade allmählich bis zu 250° erhitzt, sodann fünf Minuten lang bei dieser Temperatur erhalten. Nach dem Erkalten hinterblieb eine glasige Masse, die mit einer Mischung aus Chloroform und Aether in Lösung gebracht wurde. Wasser wurde in diesem Falle als Lösungsmittel nicht verwendet, um einer Rückverwandlung der aktiven Salze in partiell racemische vorzubeugen.

Die aus der Lösung ausgeschiedenen Krystalle schmolzen bei 134° und waren optisch inaktiv, bestanden also demnach

aus unverändertem i-Corydalin. Auch durch den Zusatz des zweiten halben Mols Weinsäure trat keine Spaltung ein.

Spaltungsversuch mit Chinasäure.

1g i-Corydalin (135°) wurde mit 0,57 g Chinasäure fein verrieben und auf dem Glyzerinbade drei Minuten lang bei 160° erhitzt. Die erkaltete Masse wurde aus vorher schon erörtertem Grunde in einer Chloroform-Aethermischung gelöst, die hieraus abgeschiedenen Krystalle zeigten den Schmelzpunkt 135° und waren ebenfalls inaktiv.

Versuch, das i-Corydalin (135°) in essigsaurer Lösung mit bromcampfersulfosaurem Ammon zu spalten.

Da die Versuche, ohne Anwendung von Lösungsmitteln nur durch hohe Temperatur eine Spaltung des i-Corydalins in seine optischen Antipoden herbeizuführen, fehlgeschlagen waren, so wurde versucht, diese in einem anderen Lösungsmittel als Wasser, und zwar zunächst in essigsaurer Lösung zu erzielen. Bei den zur Zeit von A. Voss unter Leitung von Gadamer ausgeführten Spaltungen des Tetrahydroberberins in seine d- und l-Form hatte sich nämlich gezeigt, dass die Spaltung sehr gut vor sich geht, wenn man die Substanz in 10% Essigsäure im Verhältnis von 1 : 10 löst und in der Siedehitze die berechnete Menge gepulverten bromcampfersulfosauren Ammons hinzufügt. Es scheidet sich hierbei die schwerer lösliche Komponente in der Hitze aus, während die Mutterlauge die leichter lösliche Form enthält.

Es wurde nun erwartet, dass die Verhältnisse beim Corydalin gegenüber ihrer Löslichkeit in 10% Essigsäure vielleicht ähnliche sein würden.

1 g i-Corydalin wurde in 9 ccm 10% Essigsäure gelöst und in der Siedehitze $^1/_2$ Mol d-bromcampfersulfosaures Ammon hinzugefügt, wobei die Lösung aber klar blieb. Infolgedessen wurde nochmals 1 g i-Corydalin in nur 4,5 ccm 10% Essigsäure gelöst und unter gleichen Bedingungen mit $^1/_2$ Mol bromcampfersulfosaurem Ammon versetzt, doch auch hier trat in der Hitze kein Niederschlag ein. Ein solcher wurde auch nicht erhalten, als noch ein halbes Mol bromcampfer-

sulfosaures Ammon hinzugefügt wurde. Die beiden essigsauren Lösungen wurden vereinigt und mit etwas Wasser versetzt. Hierdurch trat sofort eine ölige Abscheidung ein, welche durch vorsichtiges Abgiessen der darüber befindlichen Flüssigkeit isoliert, in Alkohol durch Erwärmen gelöst und über Schwefelsäure zur Krystallisation gebracht wurde. Die ausgeschiedenen Krystalle waren optisch inaktiv.

Die von der öligen Abscheidung abgegossene Mutterlauge wurde mit Ammoniak versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung war aber ebenfalls inaktiv.

Spaltungsversuch in Amylalkohol mit Weinsäure.

Da sich Essigsäure für den beabsichtigten Effekt als ungeeignetes Lösungsmittel erwiesen hatte, wurde sie durch Amylalkohol ersetzt, welcher sich vor ihr durch seinen höheren Siedepunkt auszeichnet. 1 g i-Corydalin wurde in möglichst wenig Amylalkohol gelöst und zu dieser Lösung in der Siedehitze eine ebenfalls bis zum Sieden erhitzte Auflösung von $^1/_4$ Mol Weinsäure in Amylalkohol gegeben. Da hierdurch kein Niederschlag eintrat, wurden noch nach und nach $^3/_4$ Mol Weinsäure hinzugefügt. Die auch hierbei klar gebliebene Lösung wurde auf dem Wasserbade eingeengt, bis eine geringe Abscheidung eintrat. Das Erhitzen wurde dann noch kurze Zeit auf Asbestpappe fortgesetzt, bis sich ein reichlicherer Niederschlag abgeschieden hatte. Dieser wurde dann sofort abgesaugt, in Wasser gelöst und die durch Ammoniak abgeschiedene freie Base mit Chloroform ausgeschüttelt. Da die Chloroformlösung zur polarimetrischen Untersuchung zu dunkel gefärbt war, wurde sie mit wenig salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt, die salzsaure Lösung war optisch inaktiv.

Die vom Niederschlage getrennte und in gleicher Weise behandelte Mutterlauge ergab dasselbe Resultat.

Versuch zur Darstellung einer Verbindung aus dem naturellen d-Corydalin und l-Bromcampfersulfosäure.

a) Darstellung des l-Bromcampfers.

Bei der Darstellung des l-Bromcampfers wurde vom l-Campfer ausgegangen, der mir durch Herrn Professor Gadamers gütige Vermittlung von der chemischen Fabrik Schimmel & Co. in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt war, wofür ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank ausspreche.

Nachdem verschiedene für die Darstellung des d-Bromcampfers angegebene Verfahren an diesem bezüglich ihrer besten quantitativen Ausbeute studiert waren, wurde der l-Bromcampfer nach der von E. Schmidt[1]) angegebenen Methode dargestellt.

Danach wurden in einen geräumigen Kolben 10 T. zerriebenen l-Campfers gebracht und allmählich 10,6 T. trockenes Brom hinzugefügt. Sobald sich die Masse verflüssigt hatte, wurde sie erwärmt und zwar so lange, bis die Entwicklung von Bromwasserstoff nachliess. Hierauf wurde zum Kolbeninhalt etwa die dreifache Menge heissen Wassers gegeben und die Masse alsdann tüchtig durchgeschüttelt. Nach dem Erkalten wurde der weiss gewordene l-Bromcampfer gesammelt und aus heissem Alkohol umkrystallisiert. Der auf diese Weise erhaltene l-Bromcampfer ist seinem Aeusseren nach dem d-Bromcampfer sehr ähnlich.

b) Um diesen l-Bromcampfer in das l-bromcampfersulfosaure Ammon zu verwandeln wurde analog der für die Darstellung des d-bromcampfersulfosauren Ammons von Kipping[2]) und Pope angewendeten Methode verfahren.

5 g l-Bromcampfer, in 10 g Chloroform gelöst, wurden mit 9 g Chlorsulfonsäure zwölf Stunden lang am Rückflusskühler erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde in kaltes Wasser

---

[1]) E. Schmidt, Pharmazeutische Chemie, Org. T. S. 1248

[2]) Journal of. chem. Soc. 63,577 u. Beilstein III 498

gegossen, nach der Trennung die wässrige Schicht mit Calciumcarbonat gesättigt und zur Gewinnung des Ammonsalzes mit Ammoniumcarbonat umgesetzt. Da hierbei nur eine relativ geringe Menge von l-bromcampfersulfosaurem Ammon entstanden sein konnte, und die die Krystalle enthaltende Lösung infolge Verunreinigungen nahezu schwarz war, wurde sie nicht erst zur Krystallisation eingeengt, sondern in einem kleinen Dialysator mehrere Tage lang unter Wechseln des Wassers der Dialyse unterworfen. Die aus den vereinigten wässrigen Lösungen erhaltenen noch gelb gefärbten Krystalle wurden auf dem Saugfilter mit wenig eiskaltem Wasser nachgewaschen, wobei nur ganz wenig in Lösung ging, dafür aber schon nahezu Entfärbung der Krystalle eintrat. Zur vollständigen Reinigung wurden sie aus wenig heissem Wasser umkrystallisiert. Das l-bromcampfersulfosaure Ammon bildet weisse Krystalle, die der d-Verbindung sehr ähnlich sind.

Es wurden nunmehr 0,112 g naturelles d-Corydalin in 4 ccm $\frac{N}{10}$ Salzsäure gelöst und mit einer Auflösung von 0,1 g l-bromcampfersulfosaurem Ammon in 4 ccm Wasser versetzt. Momentan trat eine geringe Trübung ein, die bei schwachem Erwärmen wieder verschwand. Nach längerem Stehen bildete sich eine schillernde, etwas schmierig-ölige Haut. Auch beim Stehen über Schwefelsäure schieden sich selbst nach langer Zeit keine Krystalle ab, sondern es hinterblieb eine ölige firnissartige Masse, die auch nicht durch Aufnehmen mit Alkohol, Aceton oder Essigäther zur Krystallisation gebracht werden konnte.

Das l-bromcampfersulfosaure d-Corydalin konnte also leider nicht krystallinisch erhalten werden.

Da es nun nicht gelungen war, am i-Corydalin (135°) die Frage über seine Spaltung in die beiden optischen Antipoden zu lösen, wandte ich mich dem Methyldihydroberberin zu, um eventuell an ihm Aufklärung über die beim i-Corydalin obwaltenden Verhältnisse zu erlangen.

Darstellung des Methyldihydroberberinjodhydrats.

Die Darstellung des Methyldihydroberberinjodhydrats wurde im wesentlichen nach dem von Freund [1]) angegebenen Verfahren vorgenommen. Demgemäss wurden 8,5 g Jodmethyl mit 1,5 g Magnesiumpulver — als besser erwies sich später blankes Magnesiumband — in 50 ccm frisch über Natrium destillierten Aether in Reaktion gebracht und noch so lange am Rückflusskühler digeriert, bis nahezu alles Magnesium gelöst war. Nach dem Absetzen wurde die ätherische Lösung von Magnesiumjodmethyl vorsichtig vom ungelösten Magnesium abgegossen und zu einer Aufschlämmung von 8 g aus Alkohol umkrystallisierten und bis zum konstanten Gewicht getrockneten Berberinchlorid in 50 ccm absolutem Aether gegeben. Hierbei trat bereits ohne Wärmezufuhr eine lebhafte Reaktion ein. Es wurde dann noch annähernd 3 Stunden lang am Rückflusskühler in schwachem Sieden gehalten, wobei sich der grösste Teil des neuen Körpers im Aether löste. Nach Freunds Angabe kann man nun in der Weise weiter verfahren, dass man Bodensatz und ätherische Lösung trennt und jedes für sich verarbeitet, oder aber man kann die weitere Verarbeitung ohne vorherige Trennung vornehmen. Letzteres wurde von mir bevorzugt. Dementsprechend wurde die ätherische Lösung sowohl als auch das Ungelöste mit Wasser versetzt, durchgeschüttelt und nach Beendigung der äusserst lebhaften Reaktion mit Salzsäure angesäuert. Sofort begann die Abscheidung eines gelben krystallinischen Niederschlages. Die klare ätherische Schicht wurde alsdann von der salzsauren, welche den Niederschlag enthielt, getrennt, letzterer abgesaugt und aus Alkohol umkrystallisiert.

Der von mir auf die Weise dargestellte Körper entsprach vollständig den von Freund für das Methyldihydroberberinjodhydrat angegebenen Eigenschaften. Er bildete hellgelbe Krystalle vom Schmelzpunkt 249°. Die aus dem Jodhydrat durch Auflösen desselben in verdünntem Alkohol und Fällen

[1]) Ber. 37. IV, 4678

mit Ammoniak erhaltene freie Base zeigte in Uebereinstimmung mit Freund den Schmelzpunkt 134°—135°.

Wegen dieser guten Uebereinstimmung konnte von einer Elementaranalyse abgesehen werden.

Spaltungsversuche des Methyldihydroberberinjodhydrats beziehungsweise Chlorhydrats mit d-bromcampfersulfosaurem Ammon.

Zunächst wurde eine Vorprobe ausgeführt.

Zu dem Zwecke wurde 1 g Methyldihydroberberinjodhydrat mit Wasser und einem geringen Ueberschusse von Chlorsilber fein angeschlämmt und eine Zeitlang auf dem Wasserbade erwärmt, sodann abfiltriert, der Rückstand nochmals mit wenig kochendem Wasser nachgewaschen, die Waschflüssigkeit mit dem ersten Filtrate vereinigt und in der Hitze mit $^1/_2$ Mol d-bromcampfersulfosaurem Ammon, in ganz wenig Wasser gelöst, versetzt. Sofort trat eine starke Trübung ein, die aber beim Umrühren wieder verschwand.

Die klare Lösung wurde alsdann über Schwefelsäure im Vakuumexsiccator der Krystallisation überlassen. Um nach Möglichkeit Oxydationen zu vermeiden, wurde der Exsiccator zunächst evakuiert, dann mit Wasserstoff gefüllt und hierauf nochmals evakuiert. Nach einiger Zeit begann die Abscheidung feiner gelber Blättchen, nach annähernd 24 Stunden war die Krystallisation beendet.

Die gesammelten Krystalle wurden mit alkoholischem Ammoniak angerieben, die hierbei ausgeschiedene freie Base in Chloroform gelöst und die zu dunkel gefärbte Chloroformlösung mit wenig salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt. Die vom Chloroform getrennte salzsaure Lösung ergab eine schwache Drehung = 0,3° nach rechts.

Daraufhin wurde eine etwas grössere Menge = 3 g Methyldihydroberberinjodhydrat in ganz gleicher eben besprochener Weise behandelt, ohne dass jedoch die Spaltung des Methyldihydroberberins in seine optischen Antipoden erreicht wurde. Die Chloroformlösung der mit Ammoniak zerlegten

Krystalle war optisch inaktiv, die aus der Chloroformlösung ausgeschiedenen und aus Alkohol umkrystallisierten Krystalle schmolzen bei 134°, also dem Schmelzpunkte des Methyldihydroberberins.

Die Mutterlauge der ersten Krystalle wurde nochmals mit $^1/_2$ Mol d-bromcampfersulfosaurem Ammon versetzt, bei Zerlegung der ausgeschiedenen Krystalle mit Ammoniak trat keine Fällung ein, ein Zeichen, dass bereits Oxydation eingetreten war. Dementsprechend war auch die Chloroformausschüttelung inaktiv.

Die Mutterlaugenkrystalle schmolzen bei 145°—148°, sowohl sie, als die darauf folgenden Fraktionen zeigten optische Inaktivität. Es war interessant, an diesen Fraktionen an der Hand der stetig steigenden Schmelzpunkte und der dunkler werdenden Färbung der Lösung die allmähliche Oxydation des Methyldihydroberberins zu beobachten. Die letzte Fraktion, welche gesammelt wurde, schied sich auf den fast schon vollständig verharzten Mutterlaugen in gelben Krystallen ab und konnte nur durch Abpressen zwischen Tontellern erhalten werden. Ihr Zersetzungspunkt lag bei 265°, also dem des Methylberberins. Trotzdem die Spaltungsversuche noch mehrmals in teils konzentrierterer bei höherer Temperatur, teils verdünnterer wässriger Lösung bei niedrigerer Temperatur wiederholt wurden, gelang es nicht, eine Spaltung des Methyldihydroberberins herbeizuführen. Die bei dem Vorversuch beobachtete schwache Rechtsdrehung war daher sicher nur durch eine geringe Menge gelösten d-bromcampfersulfosauren Ammons hervorgerufen.

Da also in den Hauptversuchen die Umwandlungstemperatur offenbar noch nicht vorgelegen hatte, so wurde zur Erreichung derselben wie folgt verfahren.

Versuch, das Methyldihydroberberinchlorhydrat in essigsaurer Lösung in seine optischen Antipoden zu spalten.

1 g Methyldihydroberberinchlorhydrat wurde in 4 ccm 10% Essigsäure gelöst und mit $^1/_2$ Mol d-bromcampfersulfo-

saurem Ammon versetzt. Diese Lösung wurde in einem zugeschmolzenen Glasrohr im Bombenofen eine Stunde lang auf 120° erhitzt. Der Bombenofen war derart eingerichtet, das das innere Rohr desselben, in welchem das Glasrohr lag, drehbar war, so dass während der ganzen Zeit der Inhalt des Glasrohres in Rotation gehalten werden konnte.

Da nämlich die Verhältnisse derartig gewählt waren, dass die schwerer lösliche Komponente sich bereits in der Hitze abscheiden musste, so sollte durch die Rotation ein Festliegen des Niederschlages und eine dadurch bedingte schlechtere Ausbeute vermieden werden. Nach dem Erkalten wurden die ausgeschiedenen Krystalle gesammelt, in Wasser gelöst und in der üblichen Weise mit Ammoniak etc. behandelt. Die salzsaure Lösung war optisch inaktiv.

Versuch, mit Weinsäure eine Spaltung des Methyldihydroberberins herbeizuführen.

1 g Methyldihydroberberinjodhydrat wurde mit alkoholischem Ammoniak angerieben, und die ausgeschiedene freie Base in Chloroform gelöst. Das überschüssige Ammoniak wurde durch Einleiten von Wasserstoff (um eine Oxydation zu verhüten) entfernt, und hierauf Weinsäure in sehr konzentrierter wässriger Lösung in der zur Bildung des Bitartrats erforderlichen Menge hinzugefügt. Nach der Trennung der Chloroform- und wässrigen Lösung ergab die letztere im wesentlichen nur Weinsäure; die Krystalle der verdunsteten Chloroformlösung wurden mit wenig alkoholischem Ammoniak versetzt, und die ausgeschiedene Base in Chloroform gelöst. Die Chloroformlösung resp. ihre salzsaure Ausschüttelung war optisch inaktiv.

Da die Dihydrobase möglicherweise nur ein geringes Drehungsvermögen besitzen und ihre Einwirkung auf das polarisierte Licht daher der Beobachtung entgehen konnte, wurde sie in die Tetrahydroverbindung, die nach dem Corydalin zu schliessen ein erhebliches Drehungsvermögen besitzen musste, verwandelt.

Zu dem Zweck wurde die salzsaure Lösung in einem Kölbchen mit Zink und noch wenig Salzsäure versetzt und die Wasserstoffentwicklung bis zur Entfärbung der Lösung durch gelindes Erwärmen auf dem Wasserbade unterstützt. Die vom Zinkrückstand abfiltrierte Lösung wurde mit Ammoniak bis zur Lösung des Zinkhydroxyds versetzt. Die mit Aether ausgeschüttelte freie Base erwies sich als optisch inaktiv, höchstens ergab sie eine ganz schwache Linksdrehung. Die aus der ätherischen Lösung ausgeschiedenen und aus Alkohol umkrystallisierten Krystalle besassen den Schmelzpunkt 166°, es lag also mithin Methyltetrahydroberberin vor, auf dessen Darstellung und Eigenschaften beim Methylberberin noch näher eingegangen werden wird.

Oxydation des Methyldihydroberberinjodhydrats zu Methylberberinjodid.

Die Oxydation des Methyldihydroberberinjodhydrats wurde analog der Oxydation des Corydalins vorgenommen. Freund[1]) hat das Methylberberinjodid auf dieselbe Weise gewonnen, die beiden Verfahren wurden aber unabhängig von einander ausgeführt. Ausserdem gibt Freund keine Daten für einen quantitativen Versuch an, weshalb ich sie hier anführen möchte.

0,4218 g im Exisiccator getrocknetes Methyldihydroberberinjodhydrat wurden in 30 ccm 96% Alkohol gelöst, 0,9354 g über Aetzkalk sorgfältig getrocknetes Jod hinzugefügt und die Lösung drei Stunden lang in einer gut schliessenden Druckflasche im Wasserbade erwärmt. Nach der Einwirkung sah die Flüssigkeit zunächst braun aus, am Boden der Flasche hafteten braunschwarze zusammengeballte Massen von Perjodiden. Nach dem Erkalten wurden 2 g Jodkalium, Natriumbicarbonat bis zur schwach alkalischen Reaktion und 60 ccm $\frac{N}{10}$ Natriumthiosulfatlösung zugefügt, und die Mischung so lange auf dem Wasserbade erwärmt, bis sich

[1]) Chemik. Ztg. 1906 I S. 147.

Flüssigkeit und Bodensatz hellgelb färbten. Die ganze Mischung wurde dann in einen 500 ccm Kolben gebracht und unter sorgfältigem Nachspülen zur Marke aufgefüllt. Der Ueberschuss von $Na_2 S_2 O_3$ wurde mit $\frac{N}{10}$ Jodlösung unter Anwendung von Stärke als Indicator zurücktitriert. Je 200 ccm brauchten 1,2 cm $\frac{N}{10}$ Jodlösung, 500 ccm also 3 ccm $\frac{N}{10}$ Jodlösung; mithin waren zur Bindung des überschüssig zugesetzten Jods 60 — 3 = 57 ccm $\frac{N}{10}$ Natriumthiosulfatlösung nötig gewesen. Demnach waren 0,7239 g Jod noch frei, während 0,2115 g Jod auf das Methyldihydroberberinjodhydrat eingewirkt hatten, entsprechend 2 Atomen Jod.

Gefunden:	Berechnet f. $C_{21} H_{21} NO_4 HJ + 2J = C_{21} H_{20} NO_4 J + 2HJ$
J=0,2115	0,2235.

Bei der Darstellung grösserer Mengen Methylberberinjodid wurde das Verfahren etwas geändert. Zunächst wurden die Perjodide nicht mit Natriumthiosulfat zerlegt, sondern wie J. Gadamer bereits beim Dehydrocorydalin vorgezogen hatte, mit schwefliger Säure. Dann wurde die Oxydation nicht in einer Druckflasche vorgenommen, sondern in einem mit Rückflusskühler versehenen Kolben unter allmählichem Zusatz des erforderlichen Jods. Es hatte sich nämlich gezeigt, dass das durch Oxydation in der Druckflasche und nachfolgende Zerlegung der Perjodide mit schwefliger Säure gewonnene Methylberberinjodid in seiner wässrigen Lösung durch Ammoniak eine starke Trübung erlitt, so dass anfangs sogar an eine Verbindung der schwefligen Säure mit dem Methylberberinjodid gedacht wurde, analog dem von Perkin[1]) beschriebenen sogenannten Bisulfit des Berberins.

Die Oxydation war jedoch eine glatte, wenn man das Jod, wie oben erwähnt, allmählich hinzufügte.

[1]) Journ. of. the chem. Soc. LVII 1097

Dementsprechend wurden je 5 g Methyldihydroberberinjodhydrat mit 100 ccm 96% Alkohol in einem geräumigen Kolben mit Rückflusskühler zum Sieden erhitzt und alsdann einige Cubikcentimeter einer Auflösung von 5 g Jod in 100 ccm 96% Alkohol hinzugefügt. Sofort trat unter intensiver Dunkelfärbung vollständige Lösung des bis dahin noch nicht gelösten Methyldihydroberberinjodhydrats ein. Darauf wurden wieder einige Cubikcentimeter Jodlösung hinzugefügt, wodurch sich ein Niederschlag bildete, nach dessen Lösung wieder Jodzusatz erfolgte und so fort, bis die in 100 ccm Alkohol gelösten 5 g Jod verbraucht waren. Während anfangs der jeweilig entstandene Niederschlag sich sehr schnell löste, dauerte dies beim Hinzufügen der grösseren Menge Jod immer länger, gegen Ende der Reaktion schieden sich die Perjodide am Boden des Kolbens ab, wodurch ein heftiges Stossen bedingt wurde. Nachdem alles Jod hinzugefügt war, wurde noch annähernd zwei Stunden lang im schwachen Sieden erhalten, und nach dem Erkalten der Niederschlag von der Mutterlauge getrennt. Ersterer wurde mit Wasser und wenig Alkohol angerieben, in ein geräumiges Becherglas gespült, und in die ganze Mischung unter fortwährendem Umrühren mittels eines Rührwerks und unter schwachem Erwärmen gasförmige schweflige Säure zur Zerlegung der Perjodide eingeleitet, bis Niederschlag und darüber stehende Flüssigkeit hellgelb geworden waren. Der Niederschlag wurde dann aus Alkohol umkrystallisiert.

Die vom ersten Niederschlage getrennte Mutterlauge wurde in gleicher Weise mit schwefliger Säure behandelt und dann zur Krystallisation eingedampft. In einigen Fällen wurde eine Grün- anstatt Gelbfärbung der Mutterlauge bei dieser Behandlungsweise beobachtet, vermutlich infolge teilweiser Abspaltung von Methoxyl.

Das Methylberberinjodid bildet hellgelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 258—261°.

0,2376 g Substanz ergaben 0,4574 CO_2
„ „ „ 0,0835 H_2O

Gefunden	Berechnet für C_{21} H_{20} NOJ
C = 52,5%	52,83%
H = 3,9%	4,19%

Reduktion des Methyldihydroberberinjodhydrats und des Methylberberinjodids zu Methyltetrahydroberberin.

Um mich zu überzeugen, dass bei der Oxydation des Methyldihydroberberinjodhydrats zum Methylberberinjodid keine Strukturveränderung stattgefunden hatte, unterwarf ich das Methylberberinjodid, und zum Vergleiche das Methyldihydroderberinjodhydrat der Reduktion, beide mussten dasselbe Produkt: Methyltetrahydroberberin ergeben.

Je 8 g Methyldihydroberberin- und Methylberberinjodid wurden mit Silbersulfat ins Sulfat verwandelt und der Silberüberschuss mit Schwefelwasserstoff beseitigt. Die durch Erwärmen von Schwefelwasserstoff befreiten Filtrate wurden mit Zink und verdünnter Schwefelsäure versetzt und die Wasserstoffentwicklung so lange im Gange erhalten, bis die Lösungen nur noch schwach grün gefärbt waren. Nach dem Filtrieren wurden die Zinkrückstände noch mehrmals mit Wasser ausgekocht, die jeweiligen Filtrate vereinigt, mit Ammoniak im Ueberschuss versetzt und mit absolutem Aether ausgeschüttelt. Die nach dem Abdestillieren des Aethers zweimal aus Alkohol umkrystallisierten Krystalle waren nahezu farblos, die beiden Produkte glichen sich im Aeussern vollkommen und zeigten auch denselben Schmelzpunkt 165°.

Da also das Methylberberinjodid bei der Reduktion denselben Körper wie das Methyldihydroberberinjodhydrat ergeben hatte, war bewiesen, dass die Oxydation wie erwartet verlaufen war. Beide tertiären Basen gingen bei der Behandlung mit Jod unter Abspaltung von vier Wasserstoffatomen wieder in die quartären Salze über.

Dagegen war die Ausbeute von Methyltetrahydroberberin eine ausserordentlich geringe in beiden Fällen gewesen. Später wurde die Erklärung hierfür darin gefunden, dass das Zinksulfat mit dem Sulfat der Base ein sehr schwer

lösliches Doppelsalz bildet, das nicht durch Wasser, sondern erst durch heissen Alkohol zerlegt wird.

Methylberberinchlorid $C_{21}H_{20}NO_4Cl + 4H_2O$.

5 g Methylberberberinjodid wurden in wässriger Lösung mit 3,5 g Chlorsilber einige Zeit digeriert. In dem Filtrat war nur ein kleiner Teil gelöst, die Hauptmenge befand sich in Gestalt einer Doppelverbindung noch im Niederschlage. Dieser wurde mit Alkohol zur Zerlegung der Doppelverbindung mehrmals ausgekocht, der wässrige und die alkoholischen Auszüge vereinigt, zur Krystallisation eingeengt, und die abgeschiedenen Krystalle aus Alkohol umkrystallisiert. Gelbe, glänzende Krystalle. Schmp. 222—225°, bei 175—180° bereits dunklere Färbung.

2,4784 g Substanz verloren bei 100° = 0,3874 g H_2O

Gefunden:	Berechnet für $C_{21}H_{20}NO_4Cl + 4H_2O$
H_2O : 15,63%	15,73%

Bei der Darstellung grösserer Mengen Methylberberinchlorid wurde in der Weise verfahren, dass die durch schweflige Säure von Perjodiden befreiten Lösungen nicht erst zur Krystallisation eingeengt, sondern direkt in oben beschriebener Weise mit Chlorsilber behandelt wurden.

Versuch, das Methylberberinchlorid mit Aethylmagnesiumjodid zu grignardieren.

0,48 g Magnesium wurden in 20 ccm absol. Aether in der bei der Darstelllung des Methyldihydroberberins eingehend beschriebenen Weise mit 3,12 g Jodäthyl in Reaktion gebracht und zu einer Aufschlämmung von 3 g getrocknetem Methylberberinchlorid in 20 ccm absolutem Aether gegeben. Eine wie beim Methyldihydroberberin bereits in der Kälte eintretende Reaktion wurde nicht beobachtet. Nach dreistündigem Erhitzen, wobei der Aether sich schwach gelb färbte, wurde Bodensatz und ätherische Lösung zunächst mit Wasser und dann mit Salzsäure durchgeschüttelt, und die klare ätherische Lösung von der salzsauren, welche den Niederschlag enthielt, getrennt. Weder eine Probe dieser salzsauren Lösung noch

des aus Alkohol umkrystallisierten Niederschlages gab mit Ammoniak eine Fällung, ein Zeichen, dass keine tertiäre Base entstanden war. Der Schmelzpunkt der Niederschlag-Krystalle lag bei 257°, also dem des Methylberberinjodids.

Versuch, die freie Base, das Methylberberin, mit Aethylmagnesiumjodid nach Grignard zu behandeln.

Die Darstellung der freien Base geschah zunächst analog dem von O. Haars[1]) beim Dehydrocorydalin eingeschlagenen Wege.

Danach wurden 3 g Methylberberinchlorid mit Silbersulfat ins Sulfat verwandelt, die wässrige Lösung desselben in einem Scheidetrichter mit 50% Kalilauge versetzt und die ausgeschiedene freie Base mit absolutem Aether ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde sofort getrennt, zur Entfernung der Hauptmenge Wasser durch ein mit entwässertem Natriumsulfat beschicktes Filter filtriert und in einem verschlossenen Gefässe mehrere Stunden mit festem Alkali in Berührung gelassen. Nachdem sie hierauf zur Entfernung der letzten Spuren Wasser noch einige Zeit der Einwirkung von metallischem Natrium überlassen war, wurde sie in der üblichen Weise mit Aethylmagnesiumjodid grignardiert. Der nach dem Versetzen mit Wasser und Salzsäure entstandene Niederschlag bestand aus Methylberberinjodid.

Schmp. 251°.

0,2634 g Substanz ergab 0,5068 CO_2
" " " 0,0958 H_2O

Gefunden:		Berechnet für $C_{21}H_{20}NO_4J$ (Methylberberin-jodid.)
C:	52,4%	52,83%
H:	4,0%	4,19%

Die in analoger Weise ausgeführten nur insofern etwas modifizierten Versuche, dass ich auf Methylberberinchlorid berechnete Menge Magnesiumjodäthyl einwirken liess, verliefen ebenfalls negativ.

---

[1]) Archiv d. Pharmazie 1905, 243

Bei den Versuchen, das Dehydrocorydalinchlorid sowie die freie Base mit Aethylmagnesiumjodid zu grignardieren wurde nach dem Umsetzen der jeweiligen Niederschläge mit Chlorsilber und Umkrystallisieren aus Alkohol unverändertes Dehydrocorydalinchlorid, Schmp. 127°, zurückgewonnen.

Grignardierungsversuch des Oxyberberins mit Aethylmagnesiumjodid in ätherischer Lösung.

Das Oxyberberin wurde nach der von Gadamer[1]) angegebenen Methode hergestellt.

100 g saures Berberinsulfat wurden in Wasser suspendiert, mit überschüssiger starker Natronlauge versetzt und der entstandene Niederschlag von Berberinal mitsamt der Mutterlauge einige Stunden auf dem Wasserbade erwärmt. Im Anfang wurde nur gelinde erwärmt, fleissig umgerührt und die sich zusammenballenden Massen zerdrückt, weil sonst ein grosser Teil des Berberinals sich der Einwirkung des Natronhydrats hätte mechanisch entziehen können. Nach einigen Stunden wurde das Reaktionsprodukt von den Mutterlaugen getrennt, oberflächlich mit Wasser gewaschen und darauf mit verdünnter Salzsäure digeriert. Dihydroberberin und unverändertes Berberin gingen als Chlorhydrat resp. Chlorid in Lösung, während Oxyberberin im wesentlichen ungelöst blieb. Die Reinigung desselben wurde in der Weise vorgenommen, dass es in siedendem Eisessig gelöst wurde, und die nach dem Erkalten ausgeschiedenen Krystalle nach dem Zerreiben bei 100° getrocknet wurden, wobei freies Oxyberberin zurückbleibt, da sich die Essigsäure vollständig verflüchtigt.

Das von mir so erhaltene Oxyberberin schmolz bei 198—200°, also dem von Gadamer und W. H. Perkin[2]) angegebenen Schmelzpunkte.

Je 8 g getrocknetes Oxyberberin wurden in der üblichen Weise sowohl mit berechneter, als auch dem zwei- und

---

[1]) Archiv d. Pharmz. 1905. 243. S. 31.

[2]) Journ. of. the chem. Soc. Vol. LVII 1085 ff. [1890].

dreifachen der berechneten Menge Magnesiumjodmethyl und Magnesiumjodaethyl in Reaktion gebracht, ohne dass jedoch eine Einwirkung stattfand. Der jeweilig restierende und aus Alkohol umkrystallisierte Körper schmolz bei 197—199°, also dem Schmelzpunkte des Oxyberberins.

Behandlung des Oxyberberins mit Magnesiumjodäthyl in Benzollösung bei Gegenwart von Dimethylanilin als Katalysator.

1,7 g Magnesiumband wurden in 50 ccm über Natrium destilliertem thiophenfreien Benzol mit 10,7 g Jodäthyl und 3 Tropfen Dimethylanilin versetzt, ein kleiner Jodkristall zur Aktivierung des Magnesiums hinzugefügt und die Reaktion durch Erwärmen des Benzols bis zum Sieden eingeleitet, sie machte sich durch die Bildung weisser Flocken bemerkbar. Nach Beendung der Reaktion wurde das Reaktionsgemisch noch einige Zeit auf dem Wasserbade am Rückflusskühler erwärmt und dann zu einer Aufschlämmung von 8 g getrocknetem Oxyberberin in 50 ccm Benzol gegeben, wobei keine sichtbare Reaktion eintrat. Nach fünfstündigem Kochen am Rückflusskühler wurden Bodensatz und Lösung mit Wasser und Salzsäure durchgeschüttelt, die Benzollösung von der salzsauren, welche den Niederschlag enthielt, getrennt und der Niederschlag abgesaugt. Er wurde zunächst mehrere Male mit Alkohol ausgekocht; die alkoholische Lösung fluoreszierte stark violett, die aus ihr gewonnenen und aus Alkohol umkrystallisierten Krystalle schmolzen bei 197—198°, waren also unverändertes Oxyberberin. Auch die übrigen Eigenschaften dieses Körpers stimmten mit denen des Oxyberberins überein.

Das von Alkohol nicht Gelöste wurde mit kaltem Eisessig behandelt, um die harzigen Bestandteile zu entfernen. Infolge dieser sowie der im Eisessig gelösten Perjodide war die Eisessiglösung intensiv dunkel gefärbt. Sie wurde zunächst mit wässriger schwefliger Säure bis zur Aufhellung behandelt und nach Entfernung der schwefligen Säure einige Zeit mit Chlorsilber digeriert. Die aus dem Filtrat erhaltenen Krystalle

ergaben neben Magnesiumacetat ein stark aschehaltiges Oxyberberin.

Der vom Eisessig ungelöst gebliebene Rückstand wurde schliesslich in heissem Chloroform gelöst und die blaugrün fluoreszierende Lösung mit Alkohol versetzt, wobei sofort ein gelber, bald krystallinisch werdender Niederschlag eintrat, ein Zeichen, dass der Körper schwer in Alkohol löslich war.

Auffälligerweise wurde bei einem zweiten, in gleicher Weise ausgeführten Versuche ein Körper erhalten, welcher in Alkohol leichter als in Chloroform löslich war, während seine übrigen Eigenschaften, wie Schmelzpunkt, Zusammensetzung etc. vollkommen mit dem anderen übereinstimmten.

Gelegentlich des Acetylierungsversuches, welcher negativ verlief, wurde gefunden, dass die Verbindung durch nochmalige Umkrystallisation aus Eisessig und Trocknen der abgeschiedenen Krystalle bei 100° vollkommen rein erhalten wird.

Der Körper bildet hellgelbe, in Wasser unlösliche Krystalle von etwas sandiger Beschaffenheit ohne basische Eigenschaften, und ist krystallwasserfrei.

1) 0,2265 = 0,5589 CO_2 und 0,0859 H_2O
2) 0,1976 = 0,4883 „ „ 0,0781 „
3) 0,2104 = 8,2 ccm 50% KOH
t = 15°
B = 757
4) 0,2198 gaben nach Zeisel 0,1500 Ag J
5) 0,2534 „ „ 0,1675 „

Gefunden:						Berechnet für $C_{19}H_{15}NO_5$
	1.	2.	3.	4.	5.	
C	67,3	67,4	—	—	—	67,63
H	4,2	4,4	—	—	—	4,48
N	—	—	4,5	—	—	4,17
CH_3O	—	—	—	9,0	8,7	9,4

Zu den Molekulargewichtsbestimmungen wurde die Siedemethode gewählt, die im Apparate von E. Rupp ausgeführt wurde. Als Lösungsmittel wurde Chloroform ver-

wendet, das durch Schütteln mit Schwefelsäure, Entsäuern, Trocknen und Destillation gereinigt war.

Substanz	Chlorof.	Erhöh. des Sp.	Gef. Molekulargw.
0,4892	36 g	0,13	382
0,3742	35 g	0,11	355

Berechnet für C_{19} H_{15} NO_5 = 337.

Nach den Analysenergebnissen und den sonstigen Eigenschaften zu schliessen war also bei beschriebener Behandlungsweise des Oxyberberins ein demethoxylierter Körper entstanden.

Erwähnt sei noch, dass bei einem anderen Versuche aus der Benzollösung ein hellgelber schöner Körper in ganz geringer Menge auskrystallisierte, welcher aus Alkohol umkrystallisiert bei 165 - 166° schmolz. Er war in Wasser unlöslich und besass keine basischen Eigenschaften. Leider konnte seine Zusammensetzung nicht ermittelt werden, da er sich nur ein einziges Mal gebildet hatte, und das Material zu einer Analyse nicht ausreichte.

Einwirkung von Phenylmagnesiumbromid auf Oxyberberin in ätherischer Lösung, zugleich Darstellung des Phenylberberinchlorids. $C_{26}H_{22}NO_4Cl$.

1,2 g Magnesium und 7,3 g Brombenzol wurden in 50 ccm absol. Aether in Reaktion gebracht und zu einer Aufschlämmung von 8 g getrocknetem Oxyberberin in 50 ccm absol. Aether gegeben. Beim Zusammenbringen des Grignard-Reagenzes und des Oxyberberins ballte sich letzteres sehr schnell zusammen, wodurch die Ausbeute beeinträchtigt wurde. Bei späteren Versuchen wurde dem dadurch abgeholfen, dass das Oxyberberin mit scharf ausgeglühtem Seesand vermischt wurde, wodurch ein besseres Durchschütteln der Mischung ermöglicht wurde. Nachdem annähernd fünf Stunden lang am Rückflusskühler erhitzt war, wobei der neugebildete Körper sich teilweise bereits in hellgelben Krystallen am Rande des Kolbens ausschied, wurde der gesamte, nach dem Durchschütteln mit Wasser und Salzsäure erhaltene Niederschlag abgesaugt.

Die vom Aether im Scheidetrichter getrennte wässrig-salzsaure Lösung enthielt einen tertiären Körper. Dieser wurde nach dem Ausfällen mit Ammoniak in Aether gelöst, das Ammoniak durch Einleiten von Wasserstoff aus der ätherischen Lösung entfernt und letztere mit salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt. Die vorsichtig zur Krystallisation eingeengte salzsaure Lösung ergab aber keine gut ausgebildeten Krystalle, es hinterblieb im wesentlichen ein harziger Rückstand, wohl ein Zeichen, dass die tertiäre Verbindung sich an der Luft bereits wieder oxydiert hatte.

Der abgesaugte Niederschlag, welcher das Phenylberberinbromid enthielt, wurde mit Chlorsilber in ganz geringem Ueberschuss, um nach Möglichkeit die Bildung der bekannten Doppelverbindung zu vermeiden, unter Zusatz weniger Tropfen Salzsäure einige Zeit zur Umwandlung des Bromids ins Chlorid digeriert, alsdann filtriert, der Rückstand mehrere Male mit Wasser ausgekocht und die vereinigten Filtrate zur Krystallisation eingedampft.

Das vom Wasser nicht Gelöste wurde mehrmals mit heissem Alkohol behandelt, aus dieser alkoholischen Lösung wurde das unveränderte Oxyberberin zurückgewonnen. Schmelzpunkt der Krystalle 199°.

Das Phenylberberinchlorid, aus wässriger Lösung krystallisiert, bildet langgestreckte nadelförmige, häufig auch zu Drusen angeordnete braungelbe Krystalle. Aus Alkohol krystallisiert ist die Farbe der Krystalle mehr gelb, die Krystallform ist kleiner und erinnert mehr an das Methylberberinchlorid. Schmelzpunkt 255—257° unter Zersetzung.

0,5431 g Substanz, aus Alkohol umkrystallisiert, verloren bei 100° getrocknet kein Krystallwasser.

Reduktion des Phenylberberinchlorids zu Phenyltetrahydroberberin.

0,1 g Phenylberberinchlorid wurde in Wasser gelöst und Zink und verdünnte Schwefelsäure hinzugefügt. Nach ganz kurzer Zeit trat ein Niederschlag auf, der erst durch Alkoholzusatz und Erwärmen in Lösung ging. Nachdem

einige Stunden hindurch die Wasserstoffentwicklung in lebhaftem Gange erhalten war, wurde die Lösung farblos, woraufhin vom Zinkrückstand abfiltriert wurde. Zunächst wurde nur die wässrige Lösung für sich weiter verarbeitet. Es stellte sich aber hierbei heraus, dass die grösste Menge des Phenyltetrahydroberberins sich noch im Zinkrückstande befand. Aus diesem Grunde wurde er nochmals zur Zerlegung der Doppelverbindung mit Alkohol ausgekocht, diese Auszüge mit etwas Wasser verdünnt und auf dem Wasserbade durch gelindes Erwärmen vom grössten Teil des Alkohols befreit. Diese Lösung wurde in einem Scheidetrichter mit Ammoniak im Ueberschuss versetzt, die ausgeschiedene Base mit absol. Aether ausgeschüttelt, die ätherische Lösung getrennt, hieraus der Ammoniaküberschuss durch Einleiten von Luft beseitigt, und schliesslich der Aether abdestilliert. Gegen Ende der Destillation schieden sich bereits derbe Krystalle aus, die in Alkohol schwer, dagegen in Chloroform leicht löslich waren. Sie wurden daher aus Chloroform und Alkohol umkrystallisiert.

Nahezu farblose, derbe Krystalle, Schmp. 223°.

Das zum Vergleich in genau derselben Weise behandelte Phenyldihydroberberinchlorid verhielt sich bei der Reduktion dem Phenylberberinchlorid ganz analog, ebenso das Reduktionsprodukt.

Die hierbei erhaltenen Krystalle schmolzen bei 222°.

Das Goldsalz des Phenylberberinchlorids

wurde durch Eintragen von überschüssiger Goldchloridlösung in eine mit Salzsäure angesäuerte alkoholische Lösung von 0,5 g Phenylberberinchlorid, welche im Sieden erhalten wurde, unter fortwährendem Umrühren als Niederschlag erhalten.

Es bildet wasserfreie, bräunliche langgestreckte Nadeln, welche in Wasser und Alkohol sehr schwer löslich sind. Schmelzpunkt 215—216° unter Zersetzung.

0,1272 g des bei 100° getrockneten Goldsalzes lieferte 0,0334 g Au.

Gefunden	Berechnet für $C_{26}H_{23}NO_4AuCl_4$
Au: 26,2%	26,22%

Durch die Goldsalzanalyse war mithin die richtige Zusammensetzung des Phenylberberinchlorids erwiesen, andererseits zeigte seine leichte Reduzierbarkeit zu Phenyltetrahydroberberin, die dem Phenyldihydroberberin entsprechende Anlagerung der Atomkomplexe.

Saures Phenylberberinsulfat $C_{26}H_{22}NO_4 \cdot HSO_4$.

0,5 g Phenylberberinchlorid wurde mit 0,2 g Silbersulfat (beides in wässriger Lösung) versetzt, wobei momentan ein gelber Niederschlag entstand, der aber durch gelindes Erwärmen zerlegt werden konnte. Das Filtrat wurde vom Silberüberschuss durch Einleiten von Schwefelwasserstoff befreit, und nach dem Abfiltrieren vom Schwefelsilber unter Zusatz der zur Bildung des sauren Salzes erforderlichen Menge Schwefelsäure zur Krystallisation eingedampft.

Derbe, gelbe krystallwasserfreie Krystalle, bei 270° tritt Erweichen ein, doch findet bei 278° noch kein Schmelzen statt.

0,3798 g Substanz gaben 0,1735 g $BaSO_4$.

Gefunden	Berechnet für $C_{26}H_{22}NO_4HSO_4$.
SO_4: 18,8%	18,86%

Die Schwefelsäurebestimmung wurde hier mit Baryumnitrat ausgeführt. Das hierbei zugleich entstandene, in Wasser schwer lösliche und infolgedessen sich abscheidende

Phenylberberinnitrat $C_{26}H_{22}NO_4 \cdot NO_3$

wurde durch Auflösen in heissem Alkohol und Auskochen des Baryumsulfatniederschlages mit Alkohol erhalten. Um durch den Einfluss der Salpetersäure bedingte weitergreifende Oxydationen zu vermeiden, wurde die Lösung an einem warmen Orte der freiwilligen Verdunstung überlassen. Nach einigen Tagen schieden sich derbe, bräunliche Krystalle ab, welche aus Alkohol umkrystallisiert krystallwasserfrei waren. Bei 225° beginnt eine allmähliche Zersetzung, welche bei 268—270° beendet ist.

Iso-Phenylberberinchlorid $C_{26}H_{22}NO_4Cl + 4H_2O$.

Die Darstellung des Iso-Phenylberberinchlorids geschah durch Oxydation des Phenyldihydroberberinchlorids mit alkoholischer Jodlösung.

Das Phenyldihydroberberinchlorid wiederum wurde aus dem Phenyldihydroberberinbromid erhalten, welches ich mir nach der von Freund[1]) angegebenen Methode durch Grignardierung getrockneten Berberinchlorids mit Phenylmagnesiumbromid in ätherischer Lösung darstellte.

Dieses Phenyldihydroberberinbromid wurde in viel heissem Wasser gelöst, aus dieser Lösung die Base mit Ammoniak abgeschieden, diese abgesaugt und mit Wasser ausgewaschen; dann wurde sie in wenig salzsäurehaltigem Wasser gelöst. Um ganz sicher zu gehen, dass auch alles eventuell bei dem ersten Grignardierungsprozess nicht umgesetzte Berberinchlorid beseitigt wurde, schied ich aus der salzsauren Lösung noch einmal die Base mit Ammoniak ab, löste sie nach dem Auswaschen wiederum in salzsäurehaltigem Wasser und engte diese Lösung zur Krystallisation ein.

Aus Alkohol umkrystallisiert bildet das Phenyldihydroberberinchlorid hellgelbe Krystalle, Schmp. 160—162°.

0,4084 g Substanz verlor bei 100° getrocknet 0,0572 g H^2O

Gefunden	Berechnet für $C_{26}H_{23}NO_4HCl + 4H_2O$
H_2O: 14,0%	13,8%

Ein kleiner Teil der bei der zweiten Fällung erhaltenen freien Base war aus Alkohol umkrystallisiert worden, Schmp. 195°, in Uebereinstimmung mit dem von Freund[2]) angegebenen Schmelzpunkt.

5,0 Phenyldihydroberberinchlorid wurden in der bei der Oxydation des Methyldihydroberberins beschriebenen Weise im Kolben mit Rückflusskühler der allmählichen Oxydation mit 5,7 g Jod in alkoholischer Lösung unterworfen. Mutterlauge und Niederschlag wurden ebenfalls zur Zerlegung der Perjodide mit schwefliger Säure behandelt und das Jodid

[1]) Ber. 37. 4. 4679

[2]) loc. citat

dann gleich nach der Entfernung der schwefligen Säure durch Erwärmen mit Chlorsilber ins Chlorid verwandelt. Bei einigen Versuchen konnte infolge harziger Verunreinigungen zunächst keine Krystallisation erzielt werden, weshalb die Verunreinigungen mit Quecksilberchlorid entfernt wurden. Zu dem Zweck wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und so lange erwärmt, bis jede Spur von Alkoholgeruch verschwunden war. Dann wurde in der Wärme eine geringe Menge Quecksilberchlorid unter Umrühren hinzugefügt, wodurch ein dicker Niederschlag entstand, welcher nach dem Erkalten abfiltriert wurde. Aus dem Filtrate wurde gelöstes Quecksilber durch Schwefelwasserstoff entfernt. Um aber keinen Schwefel in das Präparat zu bekommen, wurde erst Kohlendioxyd, dann Schwefelwasserstoff und schliesslich wieder Kohlendioxyd eingeleitet.

Die auf diesem Umwege erhaltenen Krystalle waren mit den direkt erhaltenen vollkommen identisch.

Aus Wasser umkrystallisiert bildet das Iso-Phenylberberinchlorid hellgelbe seidenartige, an das Berberinchlorid erinnernde Krystalle. In Wasser und Alkohol ist es etwas leichter löslich als das Phenylberberinchlorid. Die wässrige Lösung der Krystalle gab mit Ammoniak eine starke Trübung, nach längerem Stehen setzten sich ätherlösliche Flocken ab. Schmelzpunkt 275 - 278° unter Zersetzen, Dunkelfärbung bei 174—175°.

0,2178 g Substanz verloren bei 100° 0,0297 H_2O.

Gefunden:	Berechnet für $C_{26}H_{22}NO_4Cl + 4H_2O$
H_2O: 13,6 %	13,7 %

Bei einem der verschiedenen Versuche wurde bei der fraktionierten Krystallisation ein bei 210° schmelzender Körper in geringer Menge gefunden, welcher als Berberinchlorid identifiziert wurde. Denn sein Schmelzpunkt änderte sich auch nach dem Umkrystallysieren nicht, und eine in Wasser gelöste Probe blieb auf Ammoniakzusatz vollkommen klar.

0,1355 g dieses Körpers verloren bei 100° 0,0214 g H_2O

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{18}NO_4Cl + 4H^2O$	
H_2O = 15,7 %	16,2 %	(Berberinchlorid)

0,1142 g lieferten 0,0446 g AgCl

Gefunden:	Berechnet für $C_{20}H_{18}NO_4Cl$
Cl: 9,7 %	9,54 %

Die Entstehung des Berberinchlorids erklärt sich vielleicht auf die Weise, dass bei der ersten Grignardierung des Berberinchlorids mit Phenylmagnesiumbromid infolge der reduzierenden Eigenschaften der magnesiumorganischen Verbindungen sich etwas Tetrahydroberberin gebildet hatte. Als tertiäre Base wurde dieses naturgemäss durch Ammoniak mit gefällt, bei der Oxydation zu Berberinjodid oxydiert und schliesslich mit Chlorsilber wieder ins Chlorid verwandelt.

Reduktion des Iso-Phenylberberberinchlorids.

Der Reduktionsversuch wurde in derselben Weise wie beim Phenylberberinchlorid ausgeführt, er verlief aber, wie bereits im theoretischen Teile erwähnt, negativ. Ebenso wurde bereits dort auf die erfolglos angestellten Versuche ein krystallisiertes oder wenigstens analysierbares Goldsalz des dabei entstandenen Körpers zu erzielen, hingewiesen.

Goldsalz des Iso-Phenylberberinchlorids.

Dieses wurde analog dem des Phenylberberinchlorids erhalten.

Es unterscheidet sich von diesem durch seine Farbe; es bildet nämlich intensiv rotbraune schöne kurznadelige wasserfreie Krystalle, die sich in Wasser und Alkohol sehr schwer lösen. Im Gegensatz zum Goldsalz des Phenylberberinchlorids tritt bei 280° noch keine sichtbare Zersetzung ein, nur ein Sintern findet bei 250° statt.

Die aus der Mutterlauge des Goldsalzes erhaltenen Krystalle schmolzen bei 223—225°, so dass man annehmen darf, dass hier das Goldsalz des echten Phenylberberinchlorids verunreinigt durch das andere vorlag.

Die Goldbestimmung ergab:

0,4820 g des bei 100° getrockneten Salzes lieferte 0,1266 g Au

Gefunden:	Berechnet für $C_{26}H_{23}NO_4AuCl_4$
Au: 26,3 %	26,22 %

Durch die Goldsalzanalyse wurde also die dem echten Phenylberberinchlorid entsprechende prozentische Zusammensetzung festgestellt.

Die Zerlegung des Goldsalzes durch Schwefelwasserstoff

ging nur sehr schwer vor sich. Es wurde deshalb Niederschlag und Lösung in einer Drukflasche mit Schwefelwasserstoff gesättigt, verschlossen erwärmt und mehrere Stunden lang unter erneutem Erwärmen im Schüttelapparat geschüttelt. Das Filtrat wurde nach der Beseitigung des Schwefelwasserstoffes im Exsiccator über Aetzkalk der allmähligen Krystallisation überlassen. Ausser den seidenartigen Krystallen des Iso-Phenylberberinchlorids schieden sich dabei am Boden der Krystallisierschale teilweise einzelne langgestreckte braune Nadeln aus, teilweise wurden auch wenige Drusen von braungefärbten Krystallen beobachtet. Durch vorsichtiges Erwämen ging das Iso-Phenylberberinchlorid infolge seiner leichteren Löslichkeit in Lösung, sodass die langgestreckten Nadeln und Drusen isoliert werden konnten. Ihr Schmelzpunkt (nicht umkrystallisiert) lag bei 250°, das reine Phenylberberinchlorid schmilzt bei 255°.

Die kleine Menge wurde in alkoholischer Lösung ins Goldsalz verwandelt, dessen Aeusseres und Schmelzpunkt dem Goldsalz des Phenylberberinchlorids vollkommen entsprachen.

Es sei hier gleich erwähnt, dass bei den weiteren Krystallisationen kein Phenylberberinchlorid mehr gefunden wurde, ein Zeichen, dass bei der Oxydation des Phenyldidroberberins mit Jod sich nur ein verschwindend kleiner Teil des erwarteten wirklichen Phenylberberins gebildet hatte. Bei einem anderen Versuche wurde es ebenfalls in ganz ge-

ringer Menge in der von den ausgeschiedenen Perjodiden getrennten alkoholischen Mutterlauge festgestellt.

Im übrigen entsprach die durch Zerleguug des Goldsalzes zurückgewonnene Menge Iso-Phenylberberinchlorid keineswegs der zur Zerlegung gekommenen Menge.

Es wurde deshalb der Goldrückstand zunächst mit Schwefelammonium behandelt, und als auch dies zu keinem Resultate führte, mehrmals mit wenig salzsäurehaltigem Wasser ausgekocht. Hierdurch endlich wurde annähernd die erwartete Menge Iso-Phenylberberinchlorid zurückgewonnen.

Die zum Vergleich angestellte Zerlegung des Goldsalzes des Phenylberberinchlorids ging ohne grosse Schwierigkeiten vor sich.

Versuch das Phenylberberinchlorid mit Aethylmagnesiumjodid zu grignardieren.

0,18 g Magnesium und 1,2 g Jodäthyl wurden in 15 ccm. absolutem Aether mit einander in Reaktion gebracht und das entstandene Magnesiumjodäthyl zu einer Aufschlämmung von 1 g reinem getrockneten Phenylberberinchlorid in 15 ccm absolutem Aether gegeben. Beim Zusammenbringen des Phenylberberinchlorids mit dem Grignard-Reagenz trat keine sichtbare Reaktion ein, bei schwachem Erwärmen färbte sich der Aether rötlich, doch ging nach einiger Zeit diese Färbung in gelb über; zugleich trat eine intensive Fluorescenz auf, welche bestehen blieb. Der Bodensatz ballte sich sehr bald zusammen, nach längerem Erhitzen schieden sich aus der ätherischen Lösung über dem Bodensatz gelbe Krystalle in ganz geringer Menge ab. Diese gingen beim Durchschütteln des Reaktionsgemisches mit Wasser und Salzsäure in Lösung, während der Bodensatz sich gelb färbte und krystallinisch wurde.

Die vom Bodensatz und dem Aether getrennte salzsaure Lösung wurde, da eine Probe mit Ammoniak eine Fällung gegeben hatte, im Scheidetrichter mit Ammoniak versetzt, die ausgeschiedene Base mit Aether und diese ätherische

Lösung wiederum nach der Trennung und Beseitigung des Ammoniaks mit salzsäurehaltigem Wasser ausgeschüttelt. Beim vorsichtigen Eindampfen dieser salzsauren Lösung zur Krystallisation trat Verharzung ein.

Auch das durch Aufnehmen des Rückstandes mit Alkohol und durch überschüssige Goldchloridlösung erhaltene Goldsalz war nicht krystallinisch und nicht analysierbar.

Eine Probe der von der salzsauren Lösung getrennten Bodensatzkrystalle gab in der wässrigen Lösung mit Ammoniak keine Fällung, ein Zeichen, dass die erwartete tertiäre Verbindung nicht entstanden war. Die aus dem Bodensatz nach dem Behandeln mit Chlorsilber erhaltenen und aus Alkohol umkrystallisierten Krystalle schmolzen bei 251° unter Zersetzung, also dem Schmelzpunkte des nicht ganz reinen Phenylberberinchlorids.

Der Grignardierungsversuch des Dehydrocorydalinchlorids mit Phenylmagnesiumbromid

verlief vollkommen analog. Auch hier trat eine ganz geringe Menge eines tertiären, nicht fassbaren Körpers auf, während in der Hauptmenge unverändertes Dehydrocorydalinbromid bezw. -chlorid zurückerhalten wurde.

Zusammenstellung der wichtigsten Resultate.

1. Das r-Corydalin (135°) konnte nicht in seine optischen Antipoden gespalten werden: Die Umwandlungstemperatur liegt anscheinend sehr hoch oder sehr niedrig.

2. Das Methyldihydroberberin konnte ebenfalls nicht in die optischen Antipoden gespalten werden.

3. Das Methyldihydroberberin spaltet bei der Oxydation mit Jod zwei Wasserstoffatome ab.

4. Die Gegenwart der Alkylgruppe am doppelt gebundenen Kohlenstoffatom hindert beim Methylberberin und Dehydrocorydalin die Anlagerung einer zweiten Alkylgruppe. Diese Tatsache ist nach den angestellten Versuchen auf sterische Hinderung zurückzuführen.

5. Bei der Grignardierung des Oxyberberins mit Phenylmagnesiumbromid und Umsetzung des Bromids mit Chlorsilber entsteht Phenylberberinchlorid.

6. Die durch Oxydation des Phenyldihydroberberins mit Jod und darauf folgende Umsetzung mit Chlorsilber erhaltene Verbindung entspricht ihrer prozentischen Zusammensetzung nach Phenylberberinchlorid, die übrigen Eigenschaften weichen aber von denen des echten Phenylberberinchlorids ab. Demnach muss bei der Oxydation eine Umlagerung am Kern stattgefunden haben.

Lebenslauf.

Ich, Adolf, Friedrich, Ernst Steinbrecher, evang. Konfession, Sohn des Buchhalters Ernst Steinbrecher, wurde am 22. April 1879 in Ilsenburg geboren. Meine Schulbildung erhielt ich am Gymnasium in Wenigerode, das ich Ostern 1898 mit dem Zeugnis der Reife verliess, um mich dem Apothekerberufe zu widmen. Nach zweijähriger Lehrzeit in der Apotheke des Herrn Dr. W. Schütte in Hoym a/H. konditionierte ich in Hannover, Cassel und Cöln und bezog im Sommersemester 1903 die Universität Marburg. Im November 1904 bestand ich daselbst mein Staatsexamen und im März 1905 mein Verbandsexamen. Alsdann kam ich im Sommer 1905 als Privatassistent des Herrn Professor Dr. J. Gadamer nach Breslau, wo ich seit Sommersemester 1906 als Volontair-Assistent am pharmazeutischen Institut tätig bin. Am 15. Juli 1908 bestand ich mein Examen rigorosum.

Während meiner Studienzeit habe ich bei folgenden Herren Professoren an Vorlesungen oder praktischen Uebungen teilgenommen:

Baumgartner, Gadamer, Kohl, Lummer, A. Meyer, Pax, Richarz, Rosen, Rupp, E. Schmidt.

Allen diesen meinen hochverehrten Herren Lehrern spreche ich an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus.